

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1935.

THÈSE

N^o

151

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Burah ZALMAN

né le 17 Février 1908

à Moinesti (Roumanie)

Dyshypophysie et Hérédo-Syphilis

Président : M. Gougerot, professeur.

ÉDITION IMPRIMERIE « PASCAL »

13, rue Pascal, Paris (V°).

1935

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1935.

THÈSE N^o

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Burah ZALMAN

né le 17 Février 1908

à Moinesti (Roumanie)

Dyshypophysie et Hérédo-Syphilis

Président : M. Gougerot, professeur.

EDITION IMPRIMERIE « PASCAL »

13, rue Pascal, Paris (V°).

1935



LE DOYEN ROUSSY.

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	Rouvière.
Physiologie	Léon Binet.
Physique médicale	Strohl.
Chimie médicale	Desgrez.
Bactériologie	Robert Debré.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	Brumpt.
Pathologie médicale et générale	Baudouin.
Pathologie chirurgicale	Chevassu.
Anatomie pathologique	Roussy.
Histologie	Champy.
Pharmacologie et matière médicale	Tiffeneau.
Thérapeutique	N
Hygiène et médecine préventive	Tanon.
Médecine légale	Balthazard.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	Laignel-Lavastine.
Pathologie expérimentale et comparée	Fiessinger.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice Villaret.
Clinique médicale	LOEPER.
	Carnot.
	Clerc.
	Marcel Labbé.
Hygiène et clinique de la première enfance	Lereboullet.
Clinique des maladies des enfants	Nobécourt.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. Claude.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	Gougerot.
Clinique des maladies du système nerveux	Guillain.
Clinique des maladies infectieuses	Lemière.
Clinique chirurgicale	Cunéo.
	Gosset.
	Grégoire.
	Lenormant.
Clinique ophtalmologique	Terrien.
Clinique urologique	Marion.
Clinique d'accouchements	Brindeau.
	Couvelaire.
	Jeannin.
Clinique gynécologique	Proust.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	Ombredanne.
Clinique thérapeutique médicale	Rathery.
Clinique oto-rhino-laryngologique	Lemaître.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre Duval.
Clinique propédeutique	Sergent.
Clinique de la tuberculose	BEZANÇON.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	Mathieu.
Professeurs sans chaire	Hovelacque.
	Mulon.
	Olivier.
	Verne.
	MOCQUOT.

II. — AGREGES EN EXERCICE.

MM.

Benard (Henri) .Pathologie médicale.
 Bernard (E) ..Pathologie médicale.
 Boulín.Pathologie médicale.
 Bulliard.Histologie.
 Cathala.Pathologie médicale.
 Chevallier.Pathologie médicale.
 Dognon.Physique.
 Fey.Urologie.
 Gailliard.Parasitologie.
 Gastinel.Bactériologie.
 De Gaudart d'Allaines .. Pathologie
 chirurgicale.
 Gayet.Physiologie.
 Giroud.Histologie.
 Haguenau.Pathologie médicale.
 Halphen.Oto-rhino Laryng.
 Hazard.Pharmacologie.
 Huguenin.Anatomie pathologique.
 Joannon.Hygiène.
 Labbé (Henri) .Chimie biologique.
 Lacomme.Obstétrique.
 Lantuéjoul.Obstetrique.

MM.

Laroche (Guy) .Pathologie médicale.
 Lemaire.Pathologie expérimentale.
 Leveuf.Pathologie chirurgicale
 Mlle J. Lévy. ..Pharmacologie.
 Lévy-Valensi. ..Neurologie et Psychiatrie.
 Moreau.Pathologie médicale.
 Moulouquet.Pathologie chirurgicale
 Mouquin.Pathologie médicale.
 Oberling.Anatomie pathologique
 Petit-Dutaillis. Pathologie chirurgicale
 Piédelièvre.Médecine légale.
 Portes.Obstétrique.
 Richet.Physiologie.
 Sannié.Chimie biologique.
 Seneque.Pathologie chirurgicale
 Troisier.Pathologie expérimentale.
 Turpin.Pathologie médicale.
 Vignes.Obstétrique.
 Wilmoth.Pathologie chirurgicale

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE pour le service des examens

MM.

Alglave.Pathologie chirurgicale
 Busquet.Pharmacologie.
 Chailley Bert. ..Physiologie.

MM.

Leroux.Anatomie pathologique
 Neveu-Lemaire. Parasitologie.
 Zimmern.Physique.

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE A TITRE PERMANENT

MM.

Abrami.	Clinique	médicale.
Alajouanine. ...	Clinique	médicale.
Aubertin.	Clinique	médicale.
Brulé.	Clinique	médicale.
Chabrol.	Clinique	médicale.
Chiray.	Clinique	médicale.
Donzelot.	Clinique	médicale.
Duvoir.	Clinique	médicale.
Harvier.	Clinique	médicale.
Lian.	Clinique	médicale.
Pasteur-Vallery-	Clinique	médicale.
Radot.	Clinique	médicale.
Sézary.	Clinique	médicale.

MM.

Basset.	Clinique	chirurgicale.
Brocq.	Clinique	chirurgicale.
Cadenat.	Clinique	chirurgicale.
Gatellier.	Clinique	chirurgicale.
Heitz-Boyer. ...	Clinique	chirurgicale.
Moure.	Clinique	chirurgicale.
Quenu.	Clinique	chirurgicale.
Schwartz.	Clinique	chirurgicale.
Velter.	Clinique	chirurgicale.

MM.

ECALLE.	Clinique	obstétricale.
Gueniot.	Clinique	obstétricale.
Le Lorier.	Clinique	obstétricale.
Levy-Solal.	Clinique	obstétricale.
Metzger.		

V. — CHARGES DE COURS

MM.

Chailley-Bert.	
agréé.	Education Physique.
Ledoux-Lebard	Radiologie clinique.
Weill-Hallé. ...	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MEMOIRE VENEREE DE MON PERE,

A MA MERE,

*Qui à travers les ingrattitudes de la vie,
a su vaincre par sa bonté, sa probité et son
courage incomparable, toutes les difficultés.
Sa vie, me servira d'exemple. Toute ma
reconnaissance et tout mon tendre amour
filial.*

A MES SŒURS ET MES BEAUX-FRERES,

A MES NIECES.

A MES TANTES ET MES COUSINES,

A MES ONCLES ET MES COUSINS,

*Qui toujours m'ont montré beaucoup de
sympathie et m'ont aidé moralement et
matériellement; toute mon affection et ma
reconnaissance infinie.*

A MES AMIS.

Hommages respectueux

A MONSIEUR LE PROFESSEUR H. GOUGEROT.

professeur de clinique des maladies cutanées et
syphilitiques.

Médecin de l'hôpital St-Louis.

*Qui a bien voulu nous faire le grand hon-
neur de présider cette thèse.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR PAUL BLUM,

Ancien chef de clinique à la faculté,

Médecin assistant à la clinique des maladies cuta-
nées et syphilitiques.

*A qui nous devons le sujet de notre thèse;
qu'il trouve ici l'expression de notre pro-
fonde reconnaissance.*

A MES MAÎTRES DANS LES HOPITAUX :

- M. *P. Launay*, chirurgien honoraire de l'hôpital Cochin.
M. le Prof. *P. Mathieu*, chirurgien de l'hôpital Cochin.
M. *L. Babonneix*, médecin de l'hôpital St-Louis.
M. *H. Dufour*, médecin honoraire de l'hôpital Broussais.
M. *Sézary*, médecin de l'hôpital St-Louis.
M. le Prof. *G. Guillaïn*, médecin de la Salpêtrière.
M. *H. Vignes*, accoucheur de l'hospice des Enfants-assistés.
M. le Prof. *Lemierre*, médecin de l'hôpital Claude-Bernard.
M. le Prof. *Marion*, chirurgien de l'hôpital Necker.
M. le Prof. *H. Claude*, médecin de l'asile Ste-Anne.
M. le Prof. *Lemaitre*, oto-rhino-laryngologiste de l'hôpital Lariboisière.
M. le Prof. *Terrien*, ophthalmologiste de l'Hôtel-Dieu.
M. *Gueniot*, accoucheur de l'hôpital Bretonneau.

INTRODUCTION.

Nous avons été conseillé par M. le Dr. Paul Blum, d'aborder ce sujet, parce que nous avons eu maintes fois l'occasion d'observer avec lui des nombreux hérédosyphilitiques, présentant différentes dystrophies, qu'on pouvait rattacher à un dysfonctionnement hypophysaire.

Nous avons été incité de plus, parce qu'un travail d'ensemble, en ce qui concerne les troubles que l'hypophyse peut engendrer par son dysfonctionnement chez l'hérédosyphilitique, n'a pas encore été fait.

Quand on aura étudié le rôle qui joue l'hypophyse dans le développement et l'harmonie vitale normale de l'individu, on comprendra alors facilement, que ces malades doivent à leur glande pituitaire, lésée par le tréponème, leurs nombreuses dystrophies ou l'amoindrissement de leur capacités physiques ou intellectuelles.¹⁾ C'est pour cela, que nous montrerons dans le chapitre premier, la physiologie de la glande pituitaire, suivi par un aperçu anatomo-pathologique.

Il est depuis longtemps de notion courante que la syphilis acquise ou héréditaire est cause des grands syndrômes dits hypophysaires, comme l'acromégalie, le diabète insipide, le syndrome adiposo-génital ; aussi nous nous arrêterons pas sur ces questions au cours de notre travail.

Mais ce que nous voudrions montrer dans notre thèse c'est, comme nous venons de le dire, l'influence de l'hypophyse dans l'hérédosyphilis sur le développement en général — en dehors des entités chroniques ; c'est-à-dire étudier les petits signes de dyshypophyse chez l'hérédosyphilitique, et qui sont plus nombreux qu'on ne pense, — voilà notre but.

Et cette étude, comme nous l'avons développé au chapitre III, a à notre avis, un intérêt du moins pratique : parce que connaissant la cause de certaines anomalies, on pourra les

(1) En ce qui concernent les idées toutes récentes sur la physiologie de l'hypophyse, nous avons emprunté une large part des articles publiés par M. Rivoire dans la Presse Médicale 1934 et Annales de Thérapie et de biologie 1935. Nous lui remercions vivement.

améliorer par un traitement opothérapique approprié — associé bien entendu au traitement anti-syphilitique, qu'il faut toujours instituer chez ces malades — les résultats sont infiniment meilleurs, plus rapides, plus durables.

Et justement pour ce faire, il est intéressant de dépister dans l'hérédo-syphilis, ce qui est de pituitaire. Malheureusement, nous n'avons à notre disposition que très peu de tests cliniques et biologiques, mais qui souvent peuvent rendre des réels services.

A Monsieur le Dr. Paul Blum, qui nous a donné le sujet de cette thèse, nous remercions vivement de ses bienveillants et précieux conseils et de la bonté avec laquelle il nous a accueilli.

CHAPITRE I.

APERÇU SUR L'HISTOLOGIE ET LA PHYSIOLOGIE DE L'HYPOPHYSE.

A. — HISTOLOGIE.

La glande pituitaire est un complexe formé de tissu nerveux et glandulaire, située à la base du cerveau en avant des éminences mamillaires et dans la selle turcique. Embryologiquement comme anatomiquement l'hypophyse se compose de trois parties : 1° un **lobe antérieur glandulaire**, ou **chromophile**, 2° un **lobe postérieur ou neurhypophyse**, relié au plancher du 3^e ventricule, par une tige en forme d'entonnoir, l'infundibulum. Le lobe antérieur entoure le postérieur en fer à cheval. 3° Entre les deux se trouve la **pars intermedia** ou lobe chromophile, encore appelé lobe paranerveux, qui est séparé de la pars anterior par la **fente hypophysaire**.

La glande pituitaire provient d'un diverticule épithélial du stomodœum, la poche de Rathke, qui se pédiculise, perd ses connexions avec le pharynx et se transforme en sac hypophysaire. Le lobe nerveux provient d'un diverticule diencéphalique, l'infundibulum. Ces deux ébauches contractent ultérieurement des relations très intimes.

Le feuillet antérieur de la poche de Rathke donne naissance à la pars anterior ; son feuillet postérieur, juxta-nerveux, devient la pars intermedia.

C'est pendant la vie intra-utérine que l'hypophyse a un poids relatif maximum. Peut-être a-t-elle déjà à ce moment un rôle morphogénétique (Max Aron). Elle se développe progressivement et au début de la puberté augmente rapidement (Pende), pesant 0 gr. 60 à 0 gr. 70. Ces chiffres font déjà soupçonner les relations de la pituitaire avec les organes

génitaux. On peut rappeler à ce sujet que la glande augmente, également, chez la femme pendant la période gravide.

Au point de vue de la cytologie, le lobe glandulaire se compose de cellules principales, non granuleuses, petites, à gros noyau central et faible paroi cytoplasmique ; ce sont les cellules **chromophobes** ; les autres au contraire présentent un protoplasma vivement teinté, finement granuleux, ce sont les **cellules chromophiles**.

Parmi ces dernières, la plus grande partie se teinte plutôt en violet (hématéïne), ce sont les cellules **basophiles** ; d'autres moins nombreuses, prennent au contraire vivement la coloration rouge de l'éosine, elles sont dites **éosinophiles**.

Ce qu'il est important de connaître pour l'appréciation des altérations de l'hypophyse, c'est que les cellules chromophiles et chromophobes apparaissent en nombre à peu près égal dans une glande normale et que, parmi les chromophiles, les cellules basophiles sont un peu plus nombreuses que les cellules éosinophiles.

b) **Le lobe postérieur** est formé de fine fibrilles collagènes et d'un très grand nombre de fibrilles névrogliales. Au sein de ce stroma fibrillaire apparaissent de nombreux noyaux, des capillaires et enfin, ça et là, quelques amas de cellules pigmentaires, dont l'origine et la nature sont encore mal connus.

c) **Le lobe intermédiaire**, lui, comprend une série d'acini tapissés de cellules cubiques et remplis d'une matière colloïde, teintée soit en rose par l'éosine, soit en bleu par l'hématéïne ; entre les kystes acineux se trouvent des cellules analogues à celles du lobe antérieur. Ces cellules donnent des corps globuleux hyalins ou granuleux qu'Herring a pu suivre dans le pédoncule et jusque dans le 3^e ventricule, et qui, pour lui, constitueraient la sécrétion de la glande passant dans le liquide céphalo-rachidien lequel, concentré, possède les propriétés ocytociques de l'extrait de lobe postérieur (Cushing, Trendelenbourg et Dixon). Une autre partie de la colloïde hypophysaire est reprise par le lobe nerveux et l'infundibulum. On peut parfois la suivre jusqu'aux noyaux du tuber cinereum. Elle semble pouvoir agir directement sur les mécanismes nerveux de cette région (Collin).

B. — PHYSIOLOGIE.

L'hypophyse est connue anatomiquement depuis très longtemps ; mais quant à sa signification fonctionnelle, ne fut envisagée que depuis que Pierre Marie a décrit l'acromégalie en 1886. — Avant lui, Liégeois en 1860 et Brown-Séquard en 1869, assignent à l'hypophyse le rôle de glande à sécrétion interne, mais sans aucune preuve à l'appui.

Bientôt après, l'ère expérimentale est inaugurée par M. Marinesco en 1890, et Olivier et Schaefer en 1895 constatent que l'extrait d'hypophyse totale provoque une hypertension artérielle. A la suite des travaux des auteurs américains, l'attention est attirée vers le lobe postérieur qui seul produirait des extraits actifs. Aussi on a considéré cette glande comme une des plus importantes de l'économie (Cushing) et indispensable à la vie (Paulesco, etc...).

C'est **l'étape hypophysaire**, qui dure jusqu'en 1913, période pendant laquelle l'importance physiologique de la glande pituitaire est analysée expérimentalement par Paulesco, Cushing, Biedl, Maranon, etc... Avec ces auteurs on admet l'existence de syndrome du lobe antérieur et de syndromes de lobe postérieur et l'hypophyse occupe une place de première importance dans l'endocrinologie.

En 1912 avec les travaux d'Aschner, développés par MM. Camus et Roussy, c'est **l'étape tuberienne** qui commence. Ces auteurs montrent que le rôle attribué à l'hypophyse, était accompli par la région nerveuse avoisinante, c'est-à-dire à la région hypothalamique.

Depuis 1920 de nouveaux travaux envisagent la question sous un autre aspect, mais ne s'opposent pas aux conclusions des auteurs mentionnés plus haut. Tout d'abord le lobe antérieur est réhabilité dans ses droits ; la plupart des travaux physiologiques modernes, ont trait au lobe glandulaire. Les recherches expérimentales modernes, de Smith, Evans, et les travaux histo-physiologiques de M. Rémy Collin, forment une théorie, qu'on peut résumer de la façon suivante :

Au point de vue physiologique, le lobe antérieur de l'hypophyse et la région voisine de la base de cerveau, forment une unité que nos connaissances actuelles ne peuvent ni dissocier ni expliquer. Il s'agit là d'une de ces symbioses neuro-

endocriniennes, dont l'intrication des surrénales avec les éléments sympathiques fournit un autre exemple.

Selon cette conception qui marque la troisième ère, **l'étape infundibulo-hypophysaire** de la question, le lobe postérieur serait complètement dépourvu de sécrétion et serait assimilé aux formations nerveuses de la base du cerveau.

De ces faits, la glande pituitaire apparaît actuellement comme une glande endocrine ayant dans l'économie un rôle prépondérant. D'une part, le rôle du lobe antérieur dans la croissance ; d'autre part, son action dans la régulation de tout le système endocrinien, et en particulier dans le développement des glandes génitales (Janet).

Nous allons envisager maintenant, les fonctions du lobe glandulaire d'abord, du lobe nerveux ensuite et finalement celles du lobe intermédiaire.

I. — LOBE ANTERIEUR ET CROISSANCE.

Allen, Smith, ont obtenu chez les têtards de 4 millimètres, par l'ablation de l'ébauche de l'hypophyse, l'arrêt de la croissance, l'absence de métamorphose, en même temps que la décoloration des téguments. Mais en administrant chez ces têtards ainsi rendus albinos, d'extrait de lobe antérieur on fait grandir leur taille atteignant et même dépassant celle des têtards normaux. D'autre part, Evans a préparé un extrait hydro-alcalin du lobe antérieur, et grâce à des injections répétées de cet extrait, il a pu obtenir l'hyperpituitarisme expérimental sur des jeunes chiens (acromégalie, gigantisme). On obtient les mêmes effets par des transplants du même lobe. En même temps, les glandes sexuelles subissent une maturation précoce.

Le lobe antérieur de l'hypophyse sécrète donc une hormone de croissance ou **hormone somatotrope**. Dans l'infantilisme il y aurait insuffisance de cette hormone, comme nous le montrerons dans le chapitre suivant.

Collip, Selye et Thomson, ont réussi à préparer un extrait contenant l'hormone de croissance très purifié. Cet extrait ne contient aucune trace d'autres hormones, en particulier de thyro-stimuline ni de gonado-stimuline, — qui contient l'extrait hydro-alcalin d'Evans —, même quand on essaye sur le pigeon, réactif extrêmement sensible de ces hormones. Plusieurs auteurs américains ont publié les résul-

tats obtenus par eux dans le traitement de l'infantilisme hypophysaire par **l'Antuitrin G.**, extrait pituitaire qu'on ne trouve pas encore dans le commerce.

II. — LOBE ANTERIEUR ET GLANDES GENITALES FEMININES.

Les effets de l'hyperpituitarisme expérimental sont :

1° le développement, la maturation et l'éclatement des follicules de Graaf avec, parfois, hémorragie locale ;

2° la lutéinisation des follicules non rompus, c'est-à-dire la formation de corps jaunes non atrétiques ;

3° le développement des glandes mammaires avec le déclenchement de la menstruation.

Zondeck et Ascheim en 1926, ont établi que chez les souris impubères âgées de 10 jours, la greffe quotidienne de petits fragments de lobe antérieur frais provoque une maturité précoce en 5 jours.

Donc, le lobe antérieur produit deux autres hormones ; ce sont a) hormone de maturité sexuelle, ou **hormone gonadotrope** ou prolan A. de Zondeck ; et b) **hormone lutéinisante** ou prolan B. de Zondeck et Ascheim.

La première, est caractérisée par le développement des follicules, l'ovulation et l'évolution de corps jaunes vrais. Cette action est donnée par l'urine de femme enceinte. L'hormone gonadotrope se trouve constamment dans le lobe antérieur de l'hypophyse, dans le placenta de femme, dans le sang et l'urine de femme en gestation. On la trouve mais pas constamment dans l'urine et le sang des femmes ménopausiques ou castrées, et dans l'urine de sujet mâles ou femelles atteintes de tumeurs malignes génitales ou extragénitales.

La deuxième, détermine la lutéinisation massive et rapide des follicules et conduit à la formation de corps jaunes atrétiques renfermant un ovule. L'hormone lutéinisante existe aussi dans l'urine de femme enceinte. Administrée pendant de longues périodes, elle peut conduire à la stérilité au moins temporaire (Lépine). Elle peut prolonger la gestation. MM. Brindeau et Hinglais ont montré que dans certains cas de

môle hydatiforme on observait une encrétion urinaire de prolan B. pur.

Ces hormones n'ont pas d'action sur la croissance générale. Elles s'opposent donc à l'hormone somatotrope, qui a une influence sur la croissance et une influence inhibitrice sur les gonades. Il semble, par conséquent qu'elles sont antagonistes.

En 1934, Evans a décrit un phénomène intéressant. En injectant à des rats des quantités croissantes d'urine de femme enceinte, il observa que la stimulation ovariennne qui en résultait atteignait rapidement un plafond. Mais si on ajoute au prolan de l'extrait pituitaire, la stimulation ovarienne qu'on obtient est très supérieure en intensité à celle que devrait donner théoriquement la somme de ces deux produits. Il appelle ce phénomène « **augmentation effect** ». Il l'explique ainsi : l'activation du prolon serait due à une **hormone hypophysaire spécifique**, qui aurait pour caractère d'être thermo-stable, de résister à l'acide acétique et à la digestion trypsique. Il aurait même réussi à isoler cette hormone, et à déterminer en l'injectant en même temps que du prolan, une stimulation ovarienne d'une intensité extraordinaire.

Inversement, il semble que la fonction sexuelle ait une action de réciprocité sur l'hypophyse. Hypertrophie de celle-ci en cas de castration, surtout chez le lapin femelle (Livingston).

III. — LOBE ANTERIEUR ET GLANDES GENITALES MALES

L'injection d'extrait pituitaire ou de prolan à l'animal mâle provoque une prolifération de la glande interstitielle, c'est-à-dire de l'hormone sexuelle mâle, et en conséquence une augmentation de volume des vésicules séminales et de la prostate. Mais il n'y a par contre aucune stimulation de la lignée séminale. Cette action est due uniquement à la gonado-stimuline B. Malgré tout, l'hormone A, aurait également une action sur le testicule, mais cette stimulation a un plafond rapidement atteint, tout au moins chez les mammifères.

L'hormone sexuelle mâle a été d'ailleurs individualisée ; c'est l'**Androstéron**, qui serait homologue de la lutéine, et dont la formule chimique semble voisine de celle-ci, n'en différant que par l'absence de deux groupements CH₃.

IV. — LOBE ANTERIEUR ET THYROÏDE.

Sous l'influence des extraits ou des implants hypophysaires, le corps thyroïde subit des transformations dans sa structure et sa sécrétion. On a envisagé même l'existence d'une hormone **thyro-stimuline**. En effet, Collip, Anderson et Evelyn ont réussi à préparer une thyro-stimuline pratiquement pure. D'après M. Aron cette action thyrotrope est différente de l'action gonadotrope, car des substances douées d'action gonadotrope d'intensité différente, exercent toutes la même action thyrotrope.

Les **parathyroïdes** subissent la même influence que la thyroïde de la part des extraits hypophysaires. De même l'ablation du lobe antérieur détermine une atrophie des parathyroïdes. Donc la sécrétion de la parthormone est excitée par les extraits pituitaires, et on suppose qu'ils contiennent également une « **parathyro-stimuline**. »

La parathyro-stimuline existe dans le sang et l'urine de femme enceinte.

V. — LOBE ANTERIEUR ET LACTATION.

L'injection d'extrait antihypophysaire peut déterminer la lactation. Collip, Selye et Thomson ont montré que l'ablation de l'hypophyse au cours de la gestation, la lactation n'apparaît pas ; et que cette intervention au cours de la lactation établie, la fait cesser. D'autre part, Riddle, Bates et Dykshorn isolèrent des extraits de lobe antérieur une hormone lactogène très active, qu'ils appellent « **prolactin** » qui se montre capable de déterminer l'apparition d'une sécrétion lactée chez l'animal non gravide et même chez l'animal hypophysectomisé.

VI. — LOBE ANTERIEUR ET MENSTRUATION.

Chez des jeunes guenons Hartman, Firor et Geiling, ont provoqué la menstruation par des implantations d'hypophyse antérieure de porc mâle, ou par des injections de doses sous-minimales d'urine de femme enceinte ou d'extraits antehypophysaires acides ou alcalins. L'action sur la menstruation, peut donc être directe, bien qu'en général elle soit à la fois directe et indirecte, par l'intermédiaire du tractus génital.

VII. — LOBE ANTERIEUR ET SURRENALE.

D'après Schaefer, hypophyse et surrénales, dans leur action sur les vaisseaux sanguines, se renforcent. Aussi, il paraît, d'après le même auteur, pouvoir se suppléer une glande à l'autre, en partie tout-au-moins.

Mais l'action stimulante de la pituitaire sur la cortex surrénal, est de date récente. Houssay et Sammartino ont montré que dans l'hypophysectomie chez le chien, la fasciculée et la réticulée sont frappées et on peut parrer à ces dégâts par administration d'extrait brut de lobe antérieur. Il y a donc une hormone responsable de ces faits, et Collip et Thompson l'ont isolée ; c'est la **cortico-stimuline**. On observe chez les castrés l'atrophie de la zone réticulée. On explique ce phénomène par l'absence de l'hormone sexuelle. Il semble ainsi que la cortico-stimuline agisse spécifiquement sur la zone fasciculée.

VIII. — LOBE ANTERIEUR ET PANCREAS.

Houssay, a remarqué que l'hypophysectomie détermine un certain degré d'atrophie du pancréas endocrine. Par contre, Anselmino et Hoffmann, injectant à des rats un ultra filtrat d'extrait de lobe antérieur, observent une augmentation de volume des îlots de Langerhans et l'apparition d'îlots nouveaux. L'injection de cet ultra-filtrat au lapin ou au chien détermine :

1° une diminution de glycémie à jeun ;

2° une diminution de l'hyperglycémie alimentaire ou adrénalinique ;

3° une diminution des réserves du glycogène du foie.

Mais ce qui est important, c'est que ces modifications sanguines ne s'observent pas si l'animal a été préalablement dépancréaté : il y a donc une « **pancréato-stimuline** » qui excite la sécrétion insulinique.

Quant à l'action du lobe antérieur sur le métabolisme des glucides, des lipides et gazeux, nous la montrerons aux paragraphes correspondants à ces questions, et décrits dans le chapitre III.

Passons maintenant à l'étude de la physiologie du lobe postérieur.

I. — LOBE POSTERIEUR ET CIRCULATION SANGUINE.

L'extrait post-hypophysaire est hypertenseur et ralentit le cœur (Schafer). On sait d'ailleurs que cette partie de la glande sécrète une hormone hypertensive, la **vasso-préssine**, et qui agit en contractant les artérioles terminales des organes. Dans un travail récent, Cushing, a montré que l'hyperfonctionnement du lobe postérieur, serait à l'origine de l'hypertension et de l'éclampsie.

Dans l'**éclampsie**, Anselmino et Hoffmann, avaient signalé la présence dans le sang, d'un principe analogue à la vasso-pressine. Smith et Smith ont montré chez ces malades la présence d'une quantité excessive de prolan dans les urines et le sang. Enfin Cushing, a trouvé, à l'autopsie de quelques éclamptiques hypertendues une infiltration basophile excessive du lobe postérieur.

Quant à l'action sur la circulation pulmonaire elle est variable : il y a toujours une hypertension de cette circulation, quand il se produit une hypertension de la grande circulation. Si celle-ci ne se produit pas, l'action est encore variable.

II. — LOBE POSTERIEUR ET LES FIBRES MUSCULAIRES LISSES.

L'action des extraits pituitaires sur les muscles des bronches est plutôt constructive ; sur l'estomac est discutée ; les fibres musculaires lisses de l'intestin sont excitées, et con-

tracte faiblement la vésicule biliaire. Les contractions de l'utérus sont très nettes et fortes ; c'est l'effet ocytocique. Celles de la vessie, sont faibles mais nettes.

III. — LOBE POSTERIEUR ET SECRETION URINAIRE.

On attribue actuellement aux extraits post-hypophysaires :

1° un effet diurétique, noté par Magnus et Schaefer en 1901 ;

2° un effet antidiurétique.

L'effet diurétique, s'observe sur l'animal anesthésié ; il est précoce, mais transitoire. Il y a augmentation de volume des reins et un afflux sanguin dans les mêmes organes. Lors d'une seconde injection d'extrait, il n'y a plus hypertension vasculaire ni augmentation de volume des reins, tandis que l'action sur les cellules rénales sécrétantes, persiste.

Van der Velden, Farini, Abel et Geiling, ont remarqué chez l'homme que l'injection d'extrait détermine une diminution du volume des urines éliminées. Pour Geiling, la substance active de l'extrait excite les cellules tubulaires dont le rôle est d'absorber l'eau. Par l'anesthésie, et avec des petites doses d'extrait, l'activité de ces cellules est inhibée, d'où **diurèse** ; les fortes doses forment l'inhibition anesthésique et déterminent ainsi l'oligurie ou l'**antidiurèse**, qui est d'après Geiling, l'action normale des extraits post-hypophysaires.

IV. — LOBE POSTERIEUR ET LACTATION.

D'après Schaefer, cette action n'est pas le résultat d'un effet galactogène ; il ne s'agit que d'un phénomène d'excrétion dû à la contraction de fibres lisses des canaux galactophores. D'autres auteurs, admettent l'existence d'une action hypersecrétoire vraie. En tous cas on ne parle pas d'une hormone comme pour le lobe antérieur, que nous avons déjà vu.

V. — LOBE POSTERIEUR ET COAGULATION SANGUINE.

Weil et Boyé ont montré en 1909 que l'adjonction de post-hypophyse au sang d'un sujet normal, accélère sa coagulation, et au sang d'un homme hémophilique, corrige

l'incoagulabilité. Pour Feissly l'action serait manifeste **in vivo** et **in vitro**, et le mécanisme en serait surtout une augmentation de la thrombine.

Comme pour le lobe antérieur, nous étudierons l'action de la post-hypophyse sur le métabolisme en général, à l'étude clinique.

I. — LOBE INTERMEDIAIRE ET FONCTION MELANOPHORO-DILATATRICE.

Les têtards normaux ou privés d'hypophyse et à qui l'on injecte un extrait de lobe postérieur, prennent aussitôt une couleur plus sombre. De même, la grenouille adulte est extrêmement sensible à cette influence, car il suffit, pour que le phénomène se manifeste d'une dose équivalent à 0 gr. 00005 de glande fraîche.

C'est Swingle puis Allen en 1921 qui ont découvert cette action **mélanophoro-dilatatrice** ; ils l'attribuaient au lobe postérieur. Actuellement, par les travaux de Zondek et ses collaborateurs, cette fonction revient à la pars intermedia. Ces auteurs ont montré que cette substance, appelée par eux provisoirement **intermedine**, sécrétée par ce lobe, est deversée dans le liquide céphalo-rachidien ou dans le sang ou à la fois dans les deux milieux, d'où elle va exercer son influence sur les cellules réactionnelles. Zondek l'a décelée dans le liquide C. R.

D'après M. Aron de Strasbourg, l'action mélanophoro-dilatatrice n'a été caractérisée que chez les vertébrés inférieurs.

II. — LOBE INTERMEDIAIRE ET NEUROCRINIE.

M. Collin de Nancy, par ses belles recherches a montré, que la pars intermedia est le fabricant de la colloïde, qu'on retrouve dans la neurhypophyse, dans la tige pituitaire et même dans la région tubérienne. Or il est certain que cette colloïde, vient du lobe intermédiaire et chemine de proche en proche dans les interstices des fibres nerveuses.

M. Collin désigne cette manifestation sous le nom de **neurocrinie**, que nous avons déjà dit un mot au chapitre de la physiologie de l'hypophyse.

CHAPITRE II.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE DE L'HYPOPHYSE SYPHILITIQUE.

On sait, depuis longtemps que l'hypophyse est extrêmement touchée dans l'hérédo-syphilis.

Dès 1910, Paris et Sabaréanu ont trouvé des tréponèmes dans la glande. M. Dupérié, également l'a constaté récemment et signale :

« 1) la fréquence de la localisation des spirochetes au niveau de l'hypophyse ;

« 2) des signes de dysfonctionnement glandulaire provoqués par la présence de l'agent pathogène, signes qui varient de l'hyperfonctionnement avec productions sclérogommeuses à l'hypo- ou a-fonctionnement avec abondance des cellules chromophiles ; et

« 3) l'intensité de la sclérose déterminée par la présence du tréponème : sclérose péri-vasculaire, péri-cordonale et juxta-nerveuse dont les localisations provoquent la congestion vasculaire et la stase sanguine et sont susceptibles de troubler l'excrétion hémocrine et neurocrine des produits glandulaires, c'est-à-dire de la substance colloïde. »

D'après M. Max Aron, la glande hypophysaire doit sa grande sensibilité vis-à-vis de l'action spécifique du spirochète aux faits, qu'elle apparaît de bonne heure chez l'embryon humain, qu'elle fonctionne avant les autres glandes endocrines enfin, aux multiples fonctions qu'elle a à remplir.

L'hypophyse peut-être atteinte suivant deux processus différents : soit directement par le tréponème et ses toxines, soit indirectement par une infiltration leucocytaire pouvant être suivie de lésions plus importantes — et secondaire elle-même à une leptoméningite basilaire (Langmead).

La première éventualité est de beaucoup la plus importan-

le. Comme l'ont montré Sabrasez et Dupéiré, l'hypophyse peut-être littéralement farcie de tréponèmes, au même titre que le foie, la rate, la surrénale.

Le lobe antérieur ou glandulaire est le plus sérieusement touché. Dans le cas d'infection massive, on voit à côté des gommages miliaires, pauvres en cellules et riches en débris grumeleux et des nids de cellules conjonctives en voie de proliférations, des foyers de nécrose constitués par une masse floue où se rencontrent des éléments cellulaires cytolysés, se colorant mal, et des débris nucléaires pycnotiques.

Dans les régions où l'agression a été moins brutale, il existe des travées fibreuses qui étouffent et étranglent les tubes cellulaires, où l'on constate une répartition inégale des cellules chromophiles et des cellules chromophobes, celles-ci deviennent prépondérantes, avec quelques cellules granuleuses, éosinophiles et basophiles, ces dernières étant plus nombreuses.

Il existe toujours de l'endovascularite avec, souvent de la dilatation vasculaire, de véritables laes sanguins. L'œdème et les hémorragies interstitielles sont fréquentes. Dans les cas moins sévères, la glande a presque gardé sa structure normale ; il n'existe qu'un léger degré d'endovascularite.

Quoi qu'il en soit, le parasite se trouve partout dans la capsule, dans les travées conjonctives, dans les vaisseaux, dans les cellules.

Le lobe postérieur, ou nerveux est plus rarement et plus tardivement atteint. Les lésions qui dominent ici sont les périvascularites et les éléments glandulaires aberrants constituant des pseudo-acini à configuration kystique, parfois avec de la substance colloïde. La tréponème peut s'y rencontrer.

La part intermedia est envahie souvent par une sclérose fibrillaire, irradiant autour des sinusoïdes.

En résumé, toutes les parties constituant la glande peuvent être lésées par le tréponème qui y est d'une façon presque constante. Mais c'est le lobe antérieur qui est le plus rapidement et le plus souvent touché, et les lésions qu'il présente, vont de l'endovascularite la plus légère jusqu'aux nécroses massives, en passant par l'inflammation interstitielle et la sclérose.

CHAPITRE III.

ETUDE CLINIQUE.

Nous avons montré, les différentes conceptions qui se sont fait jour sur l'importance respective qu'il convient d'accorder à la pituitaire et aux centres tubériens dans le mécanisme physio-pathologique des syndrômes dits hypophysaires.

Nous avons rappelé d'autre part, les récents travaux de Collin sur **la sécrétion neurocrine** de l'Hyp., qui permettent de mettre d'accord les deux conceptions en présence.

De toute manière, en restant sur le seul terrain de la clinique, il existe à la base du cerveau, un carrefour neuro-glandulaire, dont les lésions peuvent déterminer certains syndrômes dans la genèse desquels nous voulons essayer de fixer la part qui revient à l'hérédo-syphilis.

Evitant systématiquement de prendre parti, dans la question de l'origine hypophysaire ou tubérienne des syndrômes considérés, nous nous garderons davantage encore d'envisager séparément la traduction clinique des lésions du lobe antérieur et du lobe postérieur. Tout au plus nous séparerons les manifestations d'hyper — ou de dysfonctionnement et celle d'hyperfonctionnement, — insistant surtout, sur les petits signes que ces manifestations cliniques apportent à l'organisme, à l'exclusion des grands syndrômes, qui sont l'acromégalie, le diabète insipide et le syndrome adiposo-génital.

Nous passerons ainsi en revue : 1) les tr. morphologiques, 2) les troubles génitaux, 3) les troubles du métabolisme, 4) les troubles des appareils et des tissus, 5) les troubles mentaux et généraux.

I. — LES TROUBLES MORPHOLOGIQUES.

A. — Dystrophie de la croissance.

Des dystrophies peuvent se manifester à toutes les périodes de l'existence chez les sujets hérédo-syphilitiques ; elles

sont d'autant plus profondes, en général, que le développement des organes est moins avancé.

Si elles éclosent sous l'influence de la syphilis, elles ne lui sont nullement propres : d'autres causes, toxiques infectieuses ou banales, peuvent également les réaliser.

a) **Les dystrophies datant de la vie embryonnaire** se montrent souvent sous la forme de **monstruosités**, de **malformations**, d'**aplasies** ou de **dysplasies**.

Elles connaissent comme pathogénie, la grande malléabilité de l'embryon, se développant dans un placenta et ses annexes altérés. Sous leurs influence, les organes sont susceptibles de changer leur orientation et d'aboutir à des dispositions asymétriques.

Graves ou légères, les dystr. doivent donc faire penser à la syphilis mais aucune ne lui appartient en propre.

b) **Dans la vie foetale**, ce sont surtout des **dysplasies**, c'est-à-dire des arrêts ou des retards dans l'évolution des appareils, que des monstruosités, et qui ne sont pas toutes incompatibles avec une longue survie.

c) **Après la naissance**, où le jeune sujet, doit vivre avec des organes imparfaits, les dystrophies se montrent encore, et souvent, elles sont graves. Ainsi on voit, dans les premiers mois de la vie, une cachexie à laquelle Parrot a donné le nom **d'athrepsie**, fréquemment rencontrée chez l'hérédo-syphilitique : on avait incriminé des lésions spécifiques du foie ou du pancréas, etc..., mais souvent, l'athrépsie connaît d'autres causes.

d) **A un degré plus avancé**, enfin, les dystrophies sont moins profondes, et tendent à se localiser sur certains appareils ou tissus et se manifestent sous des formes variables.

A ce moment, la syphilis, n'a plus une action directe, on constate alors qu'à des troubles de la nutrition en général, s'ajoutent des troubles fonctionnels de certaines glandes endocrines.

1. — **LES PHENOMENES DE LA CROISSANCE**, sont avant tout d'ordre osseux ; toutes les glandes à sécrétion interne influent sur eux, faits encore mal précisés en certains de ses parties.

Nous en indiquerons seulement les dystrophies dûes au dysfonctionnement de l'hypophyse.

Les variations de la taille en longueur, allant des extrêmes, du nanisme au gigantisme se rattachent à la thyroïde et à l'hypophyse.

Les variations en largeur, se manifestant surtout du côté des extrémités, de la face et de la colonne vertébrale, réalisant dans les formes maxima l'acromégalie, sont soumises à l'hypophyse. Ces variations se manifestent parfois au cours de la puberté, de la grossesse et de la ménopause.

Les caractères squelettiques spéciaux : développement incohérent des os de la face, des extrémités : gros pieds, grosses mains, larges ou longues, à doigts boudinés (qui font donner le nom **d'acromégalie**) ou bien petitesse de la taille, petites mains, coniques, à doigts pointus, avec microcéphalie (en un mot **acromicrie**, seraient d'après MM. Parhon, Ballif et Lavrénenco, dus à une dyshypophysie pendant la vie embryonnaire), d'après qu'il s'agit d'hyper ou hypo-fonctionnement de la glande pituitaire.

L'hypophyse agit donc sur la croissance des os longs, soit par excès soit par défaut de sécrétion d'hormone de croissance, produisant le gigantisme, assez fréquent, et dans des cas plus rares, le nanisme hypophysaire.

LES OS PLATS, eux, ne sont pas moins influençables par la dyshypophysie, en les épaissant surtout.

LE CRANE de l'hérédo-syphilitiques a ses particularités. On a décrit le **cranio-tabès** — qui n'est pas toujours spécifique — ; le **crâne natiforme**, par saillies anormales des bosses pariétales, etc... La déformation du front, p. ex. : le **front olympien**.

Mais on reconnaît le crâne d'un hérédo-syphilitique, chez qu'il'hypophyse est touchée, lorsque la base occipitale externe est saillante, lorsque les apophyses mastoïdes sont hypertrophiées ; quand on remarque enfin un développement excessif des sinus maxillaires ou frontaux ou des rebords orbitaires. En général, la tête est petite ou grande, large ou mince. Le front est le plus souvent bas, ridé, et les angles temporaux-frontaux sont couverts de cheveux.

LE NEZ. — Les déformations nasales — stigmates révélateurs de l'hérédo-syphilis — ne connaissent comme pathogénie, du moins chez le jeune enfant, ni d'une carie, ni d'un

effondrement de sa cloison, mais d'un arrêt plus ou moins accentué de son développement.

Il existe à côté de ces formes, des lésions moins accentuées ; il s'agit là d'une véritable dystrophie nasale, qui n'est pas absolument pathognomonique, mais fait penser dans beaucoup de cas, à une dyshypophysie chez un héréd. C'est le cas du nez pointu ou étroit, ou au contraire du nez volumineux et allongé. Ainsi M. Léopold Lévi, a rapporté le cas d'une femme, née avec une hypophyse suractive, se traduisant par un développement exceptionnel et congénital du nez, et qui au cours de quatre grossesses, a vu ses mains et ses pieds augmenter de plusieurs centimètres. Le traitement opothérapique hypophysaire a amélioré la forme peu gracieuse de son nez.

DYSTROPHIES DENTAIRES. — Les dystrophies dentaires sont fréquentes. Plusieurs ont été considérées comme pathognomiques de l'hérédosyphilis. Les plus intéressantes sont celles qui apparaissent à la deuxième dentition, parmi lesquelles la dent de Hutchinson est la plus commune. — Toutes les déformations, procèdent d'un trouble de la nutrition, qui a surpris la dent pendant son développement de la vie embryonnaire.

Nous ne décrivons pas les différentes formes des dents dystrophiques ; nous allons seulement indiquer celles où l'hérédosyphilis peut atteindre les dents par voie pituitaire.

Il est intéressant de noter d'abord, le **retard de la dentition**, c'est-à-dire le retard dans l'apparition ou l'évolution des dents, lequel peut atteindre plusieurs années (éruption dentaire à 12 ans, Lancereaux).

Les dents peuvent ensuite être modifiées dans leur volume : ou bien petites — **microdontisme** — ou au contraire, trop grosses — **gigantisme dentaire**. — Ce sont surtout les incisives qui sont intéressées par ces déformations.

Le chevauchement des dents, par suite du développement insuffisant des maxillaires, est caractéristique de l'hypopituitarisme. De même la saillie du maxillaire supérieur, sur lequel les dents ne trouvent pas toujours une place pour se développer, indique une atrophie du maxillaire inférieur qui est essentiellement sous la dépendance de l'hypophyse.

L'écartement des incisives supérieures, est considéré comme un signe d'acromégalie fruste.

Qu'il nous soit permis de rappeler ce que M. Barthélemy avait montré, en 1919, dans sa thèse, à propos de l'influence des glandes endocriniennes sur le développement des dents chez l'hérédo-syphilitique :

« Dans quelle mesure faut-il incriminer la part de l'hypo-
« physe ou des autres glandes endocrines dans les malforma-
« tions dentaires, on ne pourra, sans doute, jamais le dire.
« Mais au total, il ne s'agissait pas bien entendu, de même que
« pour le crâne hérédo-syphilitique, de décrire la dent d'Hut-
« chinson comme le produit de tel ou tel trouble endocrinien
« précis et isolé, mais seulement de mettre en évidence, ici
« comme ailleurs, la filiation: hérédo-syphilis = perturbation
« du système régulateur de la nutrition = dystrophie ».

TROUBLES ARTICULAIRES. Les articulations ont une grande distensibilité, à cause d'une faiblesse du tissu ligamentaire. Il en résulte une flexion exagérée des mains et des pieds, pouvant aller jusqu'à des torsions ou des subluxations, des pieds, des genoux, des mâchoires, mais toutefois, sans leur faire souffrir. Les sujets présentent cette distensibilité peuvent **s'asseoir en tailleur**. On a donné ce signe, comme faisant partie du tableau du mongolisme, qui comporte une insuffisance pituitaire (Léopold-Lévi). Inversement, dans les cas d'hyperphypophysie, on trouve plutôt, une exagération des tissus conjonctif et ligamenteux.

B. — DYSTROPHIES DES ADOLESCENTS.

Ce syndrome clinique a été individualisé par M. Victor Hutikel. Aussi nous donnerons la description même de l'auteur, rendant de cette façon hommage au grand maître, récemment décédé : (1)

« Il s'agit d'adolescents, surtout des garçons, dont Brisaud et Meige disaient en 1895, qu'ils étaient atteints d'acromégalie transitoire. Ils ont fait une croissance excessive et **leurs proportions ne sont plus équilibrées**. Les membres inférieurs semblent démesurément longs, mais le thorax est

(1) Voir la bibliographie

étroit, cylindrique et la colonne vertébrale généralement incurvée. Les épaules sont tombantes, la tête peu volumineuse, infantile, trop petite pour le grand corps qu'elle surmonte. La scoliose, la cyphose et la lordose son communes, de même que le **genu valgum** ou le **valgus pied plat**. Tous ces sujets ne sont pas des géants ; mais leurs taille dépasse souvent 1 m. 80.

« Ils supportent mal la fatigue, ils sont lents, mous et manquent de fond. La nutrition se fait mal, la circulation défectueuse, les extrémités sont froides et cyanosées. Les palpitations et les troubles du rythme cardiaque sont habituels. Les digestions se font irrégulièrement, les urines peu abondantes chargées d'urates et l'albuminurie orthostatique très commune.

« Le travail est pénible et le caractère est modifié, après quelques minutes d'attention ou d'effort intellectuel, la tête devient pesante et douloureuse. »

Cette céphalée, dite de croissance, est parfois le symptôme prédominant ; elle s'accompagne quelques fois de troubles de la vue et peut amener une dépression nerveuse inquiétante.

« Dans ces cas, l'examen radiologique de l'hypophyse, montre que la selle turcique est généralement plus large et plus profondément excavée que chez les sujets normaux.

« Il n'est pas étonnant, que chez un adolescent le développement de l'appareil génital ait un retentissement plus ou moins marqué sur l'hypophyse, comme sur l'autres organes. Les synergies entre le testicule, l'ovaire et l'hypophyse, apparaissent d'ailleurs dans d'autres conditions. Il en résulte un certain nombre de manifestations qui ne révèlent pas toutes d'un trouble fonctionnel de l'hypophyse, et dont quelques-unes peuvent comme l'accroissement exagérée de la taille, laisser des traces indélébiles.

« Il ne s'agit certainement pas de lésions profondes de la glande, car leurs conséquences sont généralement passagères ; il ne s'agit même pas, d'un véritable syndrome pituitaire, mais d'**altérations légères** ou des simples troubles fonctionnels, qui exercent sur la nutrition des individus, une influence plus ou moins durable, et que l'on peut rapprocher, de certaines formes atténuées d'insuffisance thyroïdienne. »

« L'infantilisme est un syndrome caractérisé par un arrêt de développement de tout l'organisme, c'est-à-dire par la persistance chez un sujet ayant atteint ou dépassé l'âge de la puberté, des caractères morphologiques propres à l'enfance » (Stephen Chauvet).

Quelle est la cause de ce syndrome ?

On a voulu incriminer le rôle des glandes sexuelles — testicules et ovaires — dans la pathogénie de cette dystrophie. Mais par l'absence totale de lésions testiculaires ou ovariennes (Ancel et Boin, Apert), on peut écarter sans hésiter le **rôle primitif**, de l'atteinte des gonades. D'ailleurs, on sait que l'ablation de ces mêmes organes, produit des résultats contraires.

Dans le chapitre de la physiologie de la glande pituitaire, nous avons montré que le lobe antérieur sécrète normalement une **hormone somatotrope** ou de croissance. C'est à cette hormone, insuffisante, que la taille de l'infantile (ou du nain), reste au dessous de la normale.

C'est aussi à l'**hormone gonadotrope**, également insuffisamment sécrétée, qui agit sur la partie noble et sur la glande interstitielle du testicule, qu'on reprochera la non évolution des organes génitaux.

Des travaux récents ont mis en évidence une **antihormone hypophysaire de croissance**, sécrétée également par l'antehypophyse. C'est-à-dire que dans certains cas, il y a prépondérance de cette dernière hormone sur l'hormone somatotrope et gonadotrope, d'où infantilisme (ou seulement nanisme). Cette découverte, renforce davantage encore la théorie endocrinienne pituitaire dans l'infantilisme.

Il paraît également, que la date d'apparition de l'hormone à action sexuelle est plus tardive que celle de l'hormone de croissance (Smith).

D'autres part, l'action de l'hormone somatotrope serait prédominante jusqu'à la puberté, l'action de l'hormone gonadotrope le serait à partir de cette époque. Ou bien encore l'hormone sexuelle serait inactive pendant l'enfance, ou bien cette inactivité hormonale est due à une neutralisation par

l'hormone de croissance, ce qui expliquerait pourquoi la puberté n'apparaît qu'au moment où la croissance diminue.

Enfin, d'après Evans et Simpson, il paraît que l'hormone de croissance a sur le développement génital une action inhibitrice, de telle sorte que les deux hormones sont antagonistes.

Quoi qu'il en soit, l'hypophyse est la glande régulatrice de l'activité génitale chez l'homme et chez la femme, à tel point qu'on peut parler d'un système hypophyso-ovarien ou hypophyso-testiculaire, au point de vue physiologique (Guy Laroche).

Reste à savoir quelle est la cause de ce dysfonctionnement glandulaire. Parmi les multiples causes qui lui ont été reprochées, l'hérédo-syphilis est, sans aucun doute, un facteur de première importance. Et il est très important de la rechercher dans tous les cas d'infantilisme hypophysaire, d'abord parce que l'hypophyse est une des glandes endocrines la plus sensible à l'action du tréponème, ensuite parce que si on la découvre, l'administration à la fois d'un traitement opothérapique et antispécifique sera de la plus grande utilité pour le malade (Hutinel). Sans vouloir généraliser que l'hérédo-syphilis est seule en cause, il sera cependant imprudent de nier complètement son influence.

« C'est surtout par l'intermédiaire des lésions organiques « ou glandulaires, dont elle est la cause directe que l'hérédo-syphilis fait les sujets petits, maigres et mal venus » (Hutinel).

On voit donc, que les altérations de la glande pituitaire serait responsable de la diminution de la taille et du non développement des organes génitaux et des caractères secondaires, comme dans d'autres cas elle est responsable du gigantisme ou de l'acromégalie.

II. — TROUBLES GENITAUX.

a) Chez la femme. Chez la femme adulte, ou chez la jeune fille, les troubles génitaux sont extrêmement fréquents, surtout quand il s'agit d'hérédo-syphilis méconnue. Il s'agit sur-

tout **d'Aménorrhée**, qui prend une allure caractéristique, différente de l'aménorrhée de la femme saine.

La malade se plaint avant tout de céphalées durables, atroces, exaspérantes, siégeant à la région occipitale, rebelles au traitement et présentant une période d'exacerbation, avant la période présumée des règles. Lassitude matinale ; c'est un signe constant. Vient ensuite : tristesse, irritabilité, changement de caractère, idées de suicide parfois ; troubles étranges du côté du cœur, des poumons, bref de n'importe quel organe, et que l'on ne peut rattacher à rien si on ne pense pas à une hérédité possible, par l'examen clinique de la malade et les recherches de laboratoires.

Le plus souvent l'opothérapie ne fait rien, dans ces cas graves. Il faut l'associer au traitement anti-syphilitique (par le cyanure de Hg, de préférence), pour obtenir des résultats, qui sont toujours remarquables.

b) Chez l'homme. Nous avons déjà longuement discuté le retard du développement des organes génitaux et la non apparition des caractères secondaires chez le jeune garçon. Il faut noter en outre qu'on rencontre souvent chez les hérédosyphilitiques de la cryptorchidie, quand il s'agit d'insuffisance hypophysaire. Egalement des crises d'impuissance sexuelle.

Au contraire quand il est question de hyperpituitarisme, on remarque alors une puberté précoce, un développement génital marqué, de l'irritabilité sexuelle.

III. — TROUBLES DE LA NUTRITION.

A. — L'OBESITE ET LA CACHEXIE.

a) **L'obésité.** En dehors des causes, bien connues, de l'obésité, les troubles endocriniens sont un facteur important. Aussi, l'insuffisance pituitaire joue un rôle dans la pathogénie de cet état pathologique.

L'obésité, n'est-elle pas un des éléments principaux du syndrome adipo-génital ?

Les glandes génitales, ajoutent parfois leur influence à celle de l'hypophyse et contribuent à déterminer l'apparence

de l'obésité chez la femme, comme chez l'enfant. En effet on rencontre l'adiposité chez les fillettes comme chez les femmes qui présentent les troubles ovariens, au même titre que chez les castrats volontaires ou involontaires.

Zondek, dans ses travaux récents, a montré, que l'hypophyse agit sur le métabolisme des lipides. Les injections d'extrait de lobe antérieur **augmenterait la cholestérolémie** chez l'animal et chez la femme, mais **abaisseraient la lipémie totale** (Nitzesco et Benenato).

D'autre part Anselmino et Hoffmann ont isolé une hormone du lobe antérieur, qui **diminuerait les graisses du sang et augmenterait les corps cétoniques** et particulièrement l'acide b. oxybitrique. Cette découverte est très importante pour la compréhension des états acidosique. Ces faits ont été confirmés par Collip, Burn et Ling.

Raab et Kuerschbaum ont pu isoler ces temps derniers dans les deux lobes de l'hypophyse, une substance qu'ils l'ont dénommé **lipoitrine**, et qui aurait comme action de faire baisser la teneur en graisse du sang. Cette substance se trouverait également dans le tuber cinereum et les parois du III^e ventricule. Il paraît, d'ailleurs, que toutes les préparations hypophysaires, sont très riches en lipoitrine.

Enfin Kestner, Lieberschut, Plant, pensent que le lobe antérieur sécrète une hormone réglant **l'action dynamique spécifique des aliments en l'absence de laquelle** se développent l'obésité et la dystrophie adiposo-génitale (Guy Laroche).

A l'origine de ces troubles de dysfonctionnement hypophysaire, on a souvent noté l'influence de l'hérédo-syphilis.

Des les premières semaines de la vie, certains nourrissons, chez qui la syphilis est certaine, présentent un énorme panicule graisseux, tandis que d'autres sont maigres, et ces particularités troublantes se retrouvent à tous les âges.

Elles s'expliquent, comme toutes les dystrophies, par des lésions, par des troubles fonctionnels organiques nerveux ou glandulaires et surtout l'hypophyse, que l'infection spécifique a fait naître et dont elles sont les conséquences plus ou moins évidentes.

Le nouveau-né hérédo-syphilitique, n'est pas toujours petit et maigre ; c'est parfois un très gros enfant.

D'autre part, on rencontre dans la dyshypophysie pure ou

spécifique de l'infiltration graisseuse localisée, ce qui est presque pathognomonique. On voit ainsi des grosses jambes, des grosses fesses, des gros bras dans la maladie de Cushing. — Tendance à l'obésité au niveau des régions mammaires, de la région suspubienne, des cuisses, de l'abdomen.

b) Cachexie. Certains malades, soit primitivement, soit déjà atteints d'un syndrome hypophysaire peuvent présenter un état de cachexie avec asthénie, amaigrissement, œdème hypotension artérielle, très analogue à la cachéxie observée chez les animaux qui ont subi une ablation totale de l'hypophyse.

C'est la **cachéxie hypophysaire** ou **maladie de Simmonds**, qui se caractérise par une insuffisance de toutes les glandes endocrines, avec atrophie séleuse.

La cachexie grave hypophyséoprive de Pende, est causée le plus souvent par une tumeur de l'hypophyse. C'est une cachexie spéciale avec fonte des tissus musculaires et adipeux et aspect momifié de la peau.

M. Lereboullet a publié le cas d'un infantile hypophysaire qui présentait en plus une peau amincie à type sénile et absence de graisse.

Brougher, de Chicago, a publié également le cas d'un homme de 60 ans, qui présentait de nombreux signes de localisation pituitaire, finalement un diabète insipide et finissant par une cachexie hypophysaire.

Faut-il insister encore sur les nombreux cas de cachexie chez les hérédosyphilitiques ?

Reste seulement à élucider les rapports entre les lésions endocrines et spécialement de la pituitaire et cette cachexie hérédosyphilitique.

La question est bien épineuse et les cliniciens ne sont pas encore d'accord.

Cependant, il n'est pas moins certain, que dans les cas de cachexie hérédosyphilitique les lésions glandulaires sont nombreuses ; et ce serait téméraire d'exclure le rôle de l'hypophyse, que nous avons vu combien elle est fragile à l'action intoxicante du tréponème et combien nombreuses sont ses lésions qui s'en suivent, si bien que nous concluons — avec toutes les réserves — que la dyshypophysie et l'hérédosyphi-

lis sont une grande cause de la cachexie, du moins de la cachexie infantile.

D'ailleurs, une preuve en plus, montre que le traitement opothérapique (hypophyse et thyroïde) associée à la thérapie antispécifique, donne des résultats surprenants, ce qui ne saurait faire ces mêmes médications isolément.

B. — METABOLISME DES HYDRATES DE CARBONE.

Diabète infantile. Le diabète chez l'hérédo-syphilitique est sinon fréquent du moins assez connu. Les observations publiées par Schnée (1888), Lemonier (1901), et plus récemment par MM. Merklen, Lion et Moreau, Rathery, Marcel Labbé, Pinard, montrent suffisamment le rôle de la syphilis dans le diabète et qui est heureusement influencé par un traitement antisyphilitique.

Pour M. Pinard la syphilis est tellement cause de diabète qu'il écrit : « Dans quelques années, ce ne seront plus les observations de diabète syphilitique que l'on publiera comme des raretés, mais bien les observations de diabète non syphilitique ! »

Quant à l'intervention de l'hypophyse elle est encore très discutée.

Pour M. Labbé, il y aurait lieu de distinguer des états paradiabétiques ou glycosuries simples et des diabètes véritables accompagnés ou non des troubles de la dénutrition. Ce diabète se comporte comme un diabète **insulino-pancréatique ordinaire.**

Pour MM. Houssay et Biassoto, il y aurait lieu de tenir compte d'un facteur pituitaire dans la pathogénie du diabète, surtout dans le diabète infantile, l'expérimentation montrant la participation de cette glande dans le métabolisme des hydrates de carbone.

Une chose bien certaine est, que dans l'insuffisance hypophysaire il y a augmentation de la tolérance aux hydrates de carbone et inversement dans l'hyperfonctionnement de la même glande.

Ces faits ont été maintes fois vérifiés par des nombreux expérimentateurs et cliniquement on a constaté presque toutes les fois l'acromégalie ou le syndrome adiposo-génital s'accompagner de glycosurie.

Les travaux récents, en particulier ceux de Houssay et

de ses élèves, ont montré que le rôle de l'hypophyse dans le métabolisme des glucides, se manifeste non seulement par l'intermédiaire de la pancréatico-stimuline, de la cortico-stimuline et de la thyroéo-stimuline, mais elle participe directement au métabolisme des sucres par la sécrétion d'une hormone hyperglycémiante, appelée « **hormone diabétogène** » ou hormone « **contra-insuline** ».

Il est probable que l'hormone dite diabétogène ne modifie pas la sécrétion pancréatique ; elle participe au contrôle de l'équilibre glycémique, mais ne s'oppose pas à la combustion normale des glucides dans les muscles. C'est une hormone hyperglycémiante, plus ou moins synergique de l'hormone surrénale et thyroïdienne, et le diabète hypophysaire semble être en réalité plutôt une hyperglycémie plus ou moins synergique de l'hormone surrénale et thyroïdienne, et le diabète hypophysaire semble être en réalité plutôt une hyperglycémie pseudo-diabétique. D'ailleurs cette variété d'hyperglycémie est très peu sensible à l'insuline.

C. — METABOLISME DE L'EAU.

L'eau qui maintient en équilibre la tension osmotique des substances dissoutes dans les tissus, subit des variations en rapport avec l'état circulatoire, l'état nerveux et aussi le fonctionnement des glandes, telles que le foie et le rein, qui comportent dans leur symptomatologie, des œdèmes classiques.

Il n'est pas moins vrai que les troubles thyroïdiens réalisent eux aussi des œdèmes spéciaux en particulier l'œdème de Quincke ; mais c'est surtout l'insuffisance pituitaire qui est à incriminer dans le va-et-vient de l'eau.

Le diabète insipide. La question du diabète insipide a été très débattue depuis le début de ce siècle.

On a fondé tour à tour des théories basées sur l'expérience et l'hysto-pathologie pour expliquer la pathogénie de ce trouble de métabolisme.

1) D'après la **théorie hypophysaire**, la plus ancienne en date, le diabète insipide résulte d'un dysfonctionnement pituitaire, dont la sécrétion agirait sur le métabolisme de l'eau

soit directement soit par l'intermédiaire du système vago-sympatique.

Certains auteurs, attribuent au lobe postérieur une **fonction diurétique** et son hyperfonctionnement produit le diabète insipide. Pour d'autres, le même lobe aurait un pouvoir antidiurétique et par conséquent son hypofonctionnement serait la cause de cet état pathologique.

2) D'après la **théorie nerveuse**, émise par MM. Camus et Roussy, ce seraient les centres nerveux parapituitaires, c'est-à-dire dans les noyaux propres du tuber cinereum existerait un centre régulateur du métabolisme de l'eau.

3) Enfin la **théorie récente de la synergie hypophyso-tubérienne**, dont le promoteur est M. Ramon y Cajal, a conciliée les théories précédentes.

M. Collin par sa **théorie de la neurocrinie**, montre que les lobes antérieurs et intermédiaires sécrètent une substance — la colloïde — qui passe dans le lobe postérieur et régit le fonctionnement des centres infundobulo-tubérien.

Cependant MM. Gilbert, Villaret, Rathery adoptent une **théorie dualiste**. Pour eux, il existe deux formes de diabète insipide. L'une **d'origine hypophysaire**, est la plus fréquente (95 p. 100), elle répond à l'extrait de lobe postérieur. L'autre **d'origine nerveuse** relève d'une lésion ou d'un trouble fonctionnel des centres de l'infundibulum tubérien. Elle est plus rare et est réalisée surtout par des tumeurs et n'est pas sensible à l'injection d'extrait.

Donc d'après ce que nous venons de montrer la pathogénie du diabète insipide n'est pas encore complètement élucidée. En tous cas l'hypophyse joue un rôle primordial.

Du point de vue clinique, le diabète insipide se rencontre à tous les âges, chez le nourrisson, chez l'enfant, chez l'homme adulte ; mais c'est surtout ce dernier qui est le plus touché.

L'hérédité, aussi que toutes les infections aiguës ont été invoquées comme facteurs étiologiques. La syphilis congénitale occupe aussi une place importante, et c'est surtout ce point étiologique qui nous intéresse.

De nombreuses observations ont été publiées à ce sujet : M. le prof. Etienne, relate l'observation des divers troubles hypophyso-tubériens apparus chez divers membres d'une même famille tous syphilitiques et hérédo-syphilitiques,

améliorés et guéris par le traitement combiné opothérapique et anti-syphilitique. Cette observation confirme l'existence d'une dysphypophysie familiale, et du même coup elle met en évidence l'intervention de l'hérédo-syphilis.

Plusieurs autres observations aussi rétentissantes, ont été publiées, notamment par MM. Lereboullet, Cathala et Mouzon, Babonneix et Lhermitte, Hutinel et Azerad. Ces preuves montrent suffisamment l'association de l'hérédo-syphilis au diabète insipide.

Quelle est sa part dans l'étiologie de cette maladie, il est difficile de l'affirmer. Cependant une fois l'existence de la syphilis établie, l'administration de la médication hypophysaire et spécifique rend les plus grands services aux malades, en mettant fin rapidement aux troubles fonctionnels et généraux, dans la grande majorité des cas.

IV. — TROUBLES VISCÉRAUX.

I. Appareil respiratoire. — Nous avons déjà montré les déformations nasales, dans un paragraphe précédent. — On sait que le **coryza** du nouveau-né est un des meilleurs signes de certitude de la syphilis héréditaire. **Les végétations adénoïdes**, lorsqu'elles apparaissent avant le troisième mois, doivent faire songer à l'hérédo-syphilis, — surtout que la cuti-réaction montre que la tuberculose n'est pas en jeu (Hutinel), — et au dysfonctionnement pituitaire (Léopold-Lévi). A un âge plus avancé, et sous l'influence du mauvais fonctionnement de l'hypophyse, la muqueuse pituitaire s'atrophie : c'est la **rhinite atrophique**. — Inversement chez un hérédo, avec hyperhypophysie, la même muqueuse s'épaissit ; c'est la **rhinite hypertrophique**. De plus, on rencontre souvent de l'**hydrorrhée nasale continue**, pour laquelle on ne trouve pas d'autres explication, et la médication hypophysaire, arrive quelquefois la tarir. On observe, également, des crises **d'asthme**. Mais malgré que le terrain hérédo-spécifique est particulièrement prédisposé pour cette diathèse, nous ne saurions faire trop de réserve, en affirmant que la pituitaire intervient dans son apparition, sauf toutefois, en se basant sur les résultats instan-

tanés, qu'on obtient après l'administration d'extrait de post-hypophyse.

II. Appareil circulatoire. — **Cyanose** et refroidissement des extrémités, **engélures**, troubles trophiques divers, liés aux phénomènes d'acrocyanose, se voient souvent chez les enfants suspects de dyspituitarisme ou des altérations parahypophysaires. L'opothérapie peut avoir des bons effets dans ces cas (H. Janet).

En outre dans l'insuffisance hypophysaire il y a bradycardie et hypotension artérielle, tandis que dans l'hyperpituitarisme, il y a au contraire de l'hypertension et de la tachycardie, faits connus depuis longtemps — et en plus, un **développement veineux**. ..

III. Appareil digestif. — Des lésions organiques en rapport direct avec la dyshypophysie chez l'hérédo-syphilitique on ne connaît pas, sauf les dystrophies dentaires et la déformation de la voûte palatine qui est ogivale.

Cependant, on met sous l'action de l'hypophyse **les ptoses viscérales**, (qu'on rencontre souvent chez les aéromégales et les géants), **le dolicolon** et les vomissements habituels du nourrisson. Enfin, d'après M. Léopold-Lévi, la **constipation** serait due à l'insuffisance et l'**hyperpéristaltisme** à l'hyperfonctionnement de la pituitaire.

IV. Appareil rénal. — Chez les sujets atteints de syphilis congénitale l'influence que les troubles endocriniens exercent sur les reins, ne se manifestent pas seulement par une aplasie avec tendance à la sclérose. Elle se retrouve chez les jeunes sujets dans certaines **albuminuries intermittentes**. Il s'agit de l'albuminuries orthostatiques, qui sont des albuminuries fonctionnelles, de stase, essentiellement intermittentes. En général, quand la croissance est terminée, ces accidents disparaissent (Hutinel).

Nous avons longuement discuté le métabolisme de l'eau pour y revenir. Notons seulement que dans l'insuffisance pituitaire il y a **olygurie** et augmentation de la tolérance aux hydrates de carbone et que dans l'hyperhypophysie on observe de la **polyurie** avec glycosurie, par abaissement de la tolérance aux hydrates de carbone.

V. LE SANG.

1) L'anémie. La pâleur est un symptôme habituel chez l'hérédo-spécifique, et la formule sanguine est presque toujours modifiée.

L'anémie, par conséquent, est très souvent rencontrée et ce n'est pas étonnant, ayant en vue les lésions profondes qui subissent les organes hémato-poïétiques sur un terrain d'un syphilitique congénital.

Il existe certainement des rapports des altérations de la moelle osseuse avec les troubles de l'hématopoïèse chez l'hérédo-syphilitique. La moelle malade n'est plus capable d'élaborer des polynucliaires à la défense de l'organisme ou des hématies qui assurent l'hématose. Ce ne sont que des éléments imparfaits ou anormaux qui vont apparaître, tant des anémies légères ou graves, que dans certaines formes de purpura.

Certes, il ne faut pas oublier que dans la pathogénie des anémies d'autres facteurs peuvent intervenir. Mais il ne faut pas non plus perdre de vue les troubles fonctionnels de la moelle osseuse parallèlement aux lésions des glandes endocrines, spécialement celles de l'hypophyse qui est facilement vulnérable par le parasite spécifique, et qui commande la croissance des os.

2) Chlorose. L'apparition de la chlorose chez la jeune fille est le résultat d'une dystrophie sanguine, où la moelle osseuse donne sa note, et est en rapport avec le développement de la fonction génitale. Elle se produit après la puberté et s'accompagne généralement de manifestations endocriniennes. La menstruation est irrégulière ; parfois elle se supprime, dans d'autres cas elle devient excessive et douloureuse. L'utérus reste souvent petit, infantile ; les organes génitaux externes sont peu développés et les seins peu glandés. Egalement, la croissance, en général, est arrêtée, tantôt au contraire elle est trop rapide.

De schéma que nous venons de tracer, on remarque que la chlorose apparaît à l'époque où l'activité ovarienne entre en scène et que les troubles qui l'accompagnent sont d'un côté d'ordre endocrinologique et de l'autre d'ordre morphogénétique. Or, nous avons maintes fois montré, au cours de ce

travail, que la morphogénèse en général, y compris le tractus génital tout entier, est sous la dépendance directe de la glande pituitaire.

Par suite la dyshypophysie dans la chlorose nous paraît comme un facteur sinon du premier plan, en tous cas loin d'être négligeable.

3) Polyglobulies. — Parmi les autres, étiologie de la maladie de Vaquez, la syphilis a été également invoquée, mais la question est encore en suspens.

Tout récemment, MM. Guillaïn, Léchelle et Garcin ont relaté des cas de polyglobulie accompagnant certains syndromes hypophysaires et hypophyso-tubériens. Dans un travail récent, M. Cushing rapportait douze cas d'adénomes basophiles de l'hypophyse associés entre autres symptômes, à de la polyglobulie. Expérimentalement, MM. Collin et Baudot, Watrin, Maehlig et Bates ont pu mettre en évidence le rôle de l'hypophyse dans l'hématopoïèse.

4) Le sang dans les syndromes pituitaires. — Notons, que dans l'acromégalie et le gigantisme l'examen du sang a donné des résultats variables. On observe d'abord une diminution des globules rouges et de l'hémoglobine, en même temps qu'une augmentation des globules blancs, particulièrement des éosinophiles et l'apparition de quelques hématies nucléées. On constate ensuite, une diminution des polynucléaires et une augmentation du nombre des grands mononucléaires — dans l'acromégalie —, et une absence de mononucléose dans le gigantisme.

Dans l'infantilisme, il y a un type rétrograde de globules blancs.

Enfin sur la coagulation du sang on a constaté que l'extrait du lobe postérieur **accélère la coagulation in vitro** tandis que l'extrait de lobe antérieur produit le phénomène inverse (Weill et Boyé). Plusieurs auteurs comme Feissly, Herry, l'action serait manifeste **in vitro et in vivo**, et le mécanisme en serait surtout une augmentation de la thrombine.

VI. — TROUBLES CUTANÉES ET DES ANNEXES.

La peau comme les autres tissus ou organes est également atteinte par l'hérédo-syphilis, dont l'existence de certaines lésions sont souvent pathognomoniques.

Elle peut également subir l'influence des glandes endocrines dans leur dysfonctionnement.

Envisagée dans ses relations les plus générales avec le sujet, elle en présente, d'après l'expression de Pende, « la carte de visite ».

L'acromégalie et le **gigantisme**, s'accompagnent d'une peau humide et onctueuse. Il y a exagérations de follicules sebacés et des plis cutanés.

Le syndrome adiposo-génital, s'accompagne de peau atrophique, sèche, hypopigmentée. Il y a hypoplasie du tissu conjonctif. La peau est fine, mince, délicate ; plus finement ridée au visage que l'âge ne paraît.

Modification du système pileux ; diminution de quantité et de qualité : les cheveux sont fins et soyeux.

Dans l'adénome basophile enfin, on remarque des vergetures rouges au niveau de l'abdomen, de l'acrocyanose et de l'hypertrichose.

Solérodermie. — Dans certaines observations — notamment celle de M. Guido Izar de Buenos Ayres — les bons effets de l'opothérapie, ont pu faire légitimement soupçonner qu'il fallait tenir compte du fonctionnement hypophysaire dans la pathogénie de cette affection.

Anomalies du système pileux. — Elles sont souvent notées dans les syndromes pituitaires. Il s'agit fréquemment d'**hypotrichose** axillaire et pubienne, contrastant avec une chevelure normale. C'est ce que l'on voit dans le syndrome adiposo-génital. Il se peut que dans ces anomalies, les gonades jouent aussi un rôle.

Alopécie. C'est à N. B. Bengtson de NewYork, que nous devons les belles observations sur le traitement des alopecies.

M. Bengtson remarqua chez une femme présentant un syndrome de Babinski-Frolich, soumise au traitement hypophysaire, qu'une riche chevelure s'est développée, d'autant plus que la malade même pendant sa jeunesse avait très peu de cheveux. Incité par ce cas particulier, il appliqua le même traitement dans l'alopecie, et obtient des résultats appréciables et mêmes des guérisons complètes.

Les cheveux repoussent, d'abord fins, mous et apigmentés, mais ne tardent pas à devenir durs ; ils mettent plus longtemps pour recouvrer leur couleur normale. Les poils du pu-

bis, surtout, repoussent avec une rapidité remarquable.

Depuis ces premières observations, d'autres ont enrichie la littérature ; les résultats obtenus par Tsukada de Tokio et tout résemment par Cantillo de Buenos-Ayres, dans l'alopécie et la séborrhée du cuir chevelu, méritent toute l'attention.

D'après ces faits, d'une importance capitale, résulte que le développement des cheveux doit être soumis à l'action de l'hypophyse, qui commenderait l'évolution du système pileux.

Acrocyanose. — Cette affection était à l'ordre du jour au XIIe Congrès de Médecine. MM. Villaret, Justin-Besançon et Cachéra, E. May et F. Layani, Roussy, Glénard, montrèrent tour à tour la pathogénie de l'acrocyanose.

Parmi les diverses causes, extrêmement importantes, le facteur endocrinien a été au premier plan.

Il faut retenir que l'acrocyanose évolue souvent en dehors des grands syndrômes glandulaires. Mais à l'examen clinique, on trouve parfois des troubles légers d'insuffisance thyroïdienne, et souvent des troubles ovariens (50%) sous forme d'irrégularité et de diminution d'abondance des règles. Toutefois les troubles hypophysaires ont semblé plus significatifs encore à May et Layani. Ils font remarquer qu'on peut voir chez le jeune homme acrocyanique soit un syndrôme mégaloïde (acrocyanose hypertrophique de Cassirer), soit un syndrôme gigantoïde (Hutinel) et que chez la jeune fille, l'affection est souvent associée à l'adipo-cyanose des membres inférieurs, ce qui éveille, par analogie avec le syndrôme adiposo-génital, l'attention sur les parentés de l'acrocyanose et de la pathologie hypophysaire.

MM. May et Layani et récemment MM. Laignel-Lavastine et Katchoura ont obtenu confirmation de leur point de vue par les examens de laboratoire. Le M. B. est rarement modifié et l'interférométrie montre un trouble du fonctionnement de l'hypophyse, en particulier de son lobe postérieur.

L'acrocyanose est plus fréquente chez la femme quē chez l'homme (3 femmes pour 1 homme) ; elle survient dans la seconde enfance, immédiatement avant la puberté ; elle regresse notablement après 40 ans.

Les auteurs justifient la vraisemblance du rôle de l'hypophyse dans l'acrocyanose en se basant :

1) sur le rôle capital du lobe postérieur de la glande pituitaire dans le maintien du **tonus capillaire** ;

2) sur le rôle important de l'hypophyse antérieure dans le **fonctionnement** de l'ovaire, ce qui permet d'expliquer à la fois les troubles ovariens dans l'acrocyanose et les acrocyanoses sans insuffisance ovarienne ;

3) l'apparition de l'acrocyanose à la **puberté**, époque correspondant à une activité toute spéciale de l'hypophyse ;

4) les résultats de l'**interférométrie** qui sont en faveur de l'origine hypophysaire de l'acrocyanose.

En résumé, l'acrocyanose serait le résultat d'un trouble d'insuffisance et d'instabilité du système régulateur de tonus capillaire et veineux. Dans ce système régulateur relié aux glandes à sécrétion interne, l'hypophyse jouerait un rôle important de contrôle, analogue à celui de la surrénale sur le tonus artériel.

M. Vilaret, en concluant, constate que des notions modernes sur la synergie fonctionnelle de la sécrétion pituitaire et du fonctionnement des centres nerveux, qui commande le tonus vasculaire s'accordent si harmonieusement avec la conception des « **humoro-nevroses** » qu'il a proposée.

G. — TROUBLES GENERAUX ET PSYCHIQUES.

Les grands syndrômes pituitaires s'accompagnent toujours de signes généraux, qui sont surtout d'ordre nerveux. Ces troubles se rencontrent également dans la dyshypophysie, c'est-à-dire dans les petits signes de l'hypophyse et souvent sont aussi intenses que dans les premiers.

La céphalée, chez l'adolescent spécifique fait partie de l'ensemble de manifestations groupées par M. V. Hutinel sous le nom de **dystrophies de l'adolescent**. Cette céphalée qui rend le travail infructueux ou impossible, peut durer de longs mois ; elle s'accompagne de symptômes d'ordres nerveux ou hypophysaire, et n'appartient pas en propre à la syphilis. M. Hutinel a fait remarquer que cette état dystrophique — dans ses formes graves — se rencontre de préférence chez les hérédosyphilitiques. Chez eux, l'hypophyse est souvent augmentée de volume.

Cette céphalée qui siège à l'occiput et à la nuque, n'est pas calmée par aucune médication habituelle. Seul, le traitement spécifique associé à l'opothérapie, peut dans nombre de cas sinon guérir du moins améliorer ces malades.

M. Timme, considère même le traitement par l'hypophyse, comme « pierre de touche » dans la céphalée.

La migraine. La migraine hypophysaire, bien étudiée par Cushing, Timme, Léopold-Lévi se localise aux parties latérales du front, en arrière des yeux et dure souvent 48 heures. Survienne chez des sujets sous l'influence des menstrues, de la fatigue, du froid intense, du surmenage mental, de l'absorption de certains aliments et en particulier du sucre. Elle s'accroît par la position inclinée de la tête.

Le traitement hypophysaire, est capable lorsqu'il est bien administré, de la faire disparaître.

L'asthénie, a été signalée chez des sujets hérédosyphilitiques, et attribuée en certains cas, à des altérations des surrénales. Son étiologie est complexe, mais non moins vraie est, que la glande pituitaire prend sa part, au même titre que les autres glandes à sécrétion interne.

L'apathie, la lassitude, la faiblesse musculaire sont imputables à l'insuffisance hypophysaire.

Les troubles du sommeil, les nausées, les vomissements à type cérébral, sont favorablement influencés par l'hypophysothérapie (Léopold-Lévi).

Le syndrome hypopituitaire de Renon et A. Delille, consécutif à des infections et comportant : de l'anorexie, de l'abattement, de l'apathie ; phénomènes associés à l'hypotension artérielle, à l'instabilité du pouls, aux sueurs profuses. Le tout constitue une **neurasthénie hypophysaire** d'origine infectieuse.

L'énurésie nocturne enfin, d'après M. Léopold-Lévi, dépendrait de l'hypophyse, qui a sous son commandement le tonus des fibres musculaires lisses. Bien que nombre de théories ont été émises pour expliquer cette petite infirmité, la question n'est pas encore élucidée.

Cependant, l'opothérapie seule, ou associée à un traitement anti-syphilitique, peut remédier souvent l'incontinence nocturne d'urine.

II. Les troubles psychiques sont fréquents dans la dyshypophysie chez les hérédosyphilitiques.

On observe dans l'acromégalie, de la dépression mélancolique, de l'hypochondrie, des idées de suicide et de persécution, de l'excitation. Mais le plus souvent il y a de la torpeur de l'obtusité, de la narcolepsie — bref, de la confusion mentale.

De même, dans le gigantisme.

Inversement, dans l'insuffisance pituitaire, on remarque de la pusillanimité, des pleurs faciles, de l'entêtement. Un esprit querelleur avec impulsion et tendance au vol. Également, une obliquité morale.

Chez les **enfants arriérés**, il y a, en ce qui concerne les troubles tant psychiques que physiques, une distinction à faire.

Le sujet thyroïdien est souvent un arriéré dès la naissance. Les troubles peuvent paraître plus accentués à l'âge de la scolarité, mais ils ne débent pas à ce moment.

Chez les hypophysaires, c'est souvent vers 7, 9, 11 ans, que tout d'un coup, un enfant qui, jusque là, paraissait normal, se trouve arrêté dans son développement.

CHAPITRE IV.

DIAGNOSTIC.

I. Les tests cliniques et biologiques de la dyshypophysie.

1. **Radiographie** : La radiographie de la selle turcique constitue le meilleur élément de diagnostic des grands syndromes hypophysaires.

Il faut d'abord une technique bien précisée pour ces radiographies, car la selle turcique est profonde et son profil sera plus ou moins net, suivant que le rayon normal à la plaque se confondra avec l'axe de la gouttière turcique ou s'en éloignera. C'est donc une condition indispensable au diagnostic, surtout que les épreuves sont souvent difficiles à interpréter.

Mais en plus, il y a encore d'autres lésions qui aident à lire une radiographie, lésions qui sont d'ailleurs assez con-

stants. On a d'abord des altérations de l'os sphénoïde, des apophyses clinéoïdes, de la paroi antérieure de la selle turcique et du dos même de cette selle.

En règle générale trois aspects peuvent être observés :

a) **Dans la forme légère**, la cavité n'est pas changée, son ouverture supérieure reste plus ou moins rétrécie ; les apophyses clinéoïdes antérieures et postérieures sont à peu près intactes ; seules les dimensions sont augmentées, surtout le diamètre vertical ;

b) **dans un type moyen**, la selle turcique agrandie est légèrement ouverte vers la haut ;

c) **à une période plus avancée**, les os sont très altérés, la selle turcique est écrasée et sa limite postérieure a un aspect linéaire, ou même fait défaut.

Les lésions osseuses, sont d'une grande valeur pour le diagnostic des syndrômes hypophysaires, tandis que l'augmentation du volume de la selle turcique ne suffit pas pour justifier une hypoplasie hypophysaire, en raison des variations individuelles très étendues.

Egalement, la selle turcique est souvent petite ou même fermée dans les grandes insuffisances pituitaires.

2° **Test biologique de Claude et Baudoin.** Un autre moyen pour dépister les états de dysfonctionnement hypophysaire, consiste à faire prendre au malade un repas de lait, de pain et de sucre, correspondant à 150 grammes d'hydrates de carbone. Une injection d'extrait de lobe postérieur (0 gr. 05 à 0 gr. 10) détermine, normalement, une glycosurie minime de 4 à 5 gr. et une hypotension de 2 à 5 centimètres de mercure. Ces réactions sont troublées chez les hypophysaires. Un sujet normal ou hyperpituitaire présenterait une glycosurie plus ou moins forte.

Un insuffisant hypophysaire ne laisserait pas passer de sucre.

Cette épreuve constitue **le test biologique** de « Claude et Baudoin. »

3° **Métabolisme Basal.** Le métabolisme basal est **abaissé** dans le syndrome adipo-génital de 18 à 12% (Labbé-Stévenin et Ludo). De même, d'après les mêmes auteurs, dans l'infantilisme avec lésions hypophysaires indiscutable, est abaissé de 35 à 14 p. 100. Mais il se peut, cependant excep-

tionnellement, qu'il soit augmenté chez ces malades ; il est question alors des troubles d'ordre nerveux, sans doute, encore inconnus.

Chez les acromégales, il est en général augmenté. MM. Labbé, Stévenin et Ludo ont trouvé + 33% et + 22% dans deux cas. MM. Guy Laroche et Guillain, chez un acromégale diabétique, ont trouvé + 50%.

On voit donc que, d'une manière générale, le métabolisme basal est abaissé dans l'hypofonctionnement de la glande pituitaire, et augmenté dans l'hyperhypophysie.

4° Interférométrie par la méthode de Hirsch. — Cette épreuve consiste en ceci : Lorsque les glandes endocrines déversent **anormalement** les **toxalbumines** dans l'organisme, elles provoquent de la part de celui-ci la formation de ferments, qu'Abderhalden a appelés **ferments de défense**.

Pour mettre l'action de ces ferments en évidence, on verse dans une série de tubes stériles et munis de bouchons de caoutchouc, 0,5 cmc de sérum à étudier et 5 milligrammes de poudres endocriniennes spécialement préparées à cet effet. Chaque poudre renferme une poudre différente. Les ferments quand ils existent, attaquent les poudres et mettent en liberté des peptones qui modifient la concentration du sérum.

Hirsch s'est servi de l'interférométrie pour apprécier cette modification de concentration. Celle-ci entraîne une modification de l'indice de réfraction du sérum, et ce changement réfractométrique déplace un spectre d'interférence formé dans l'appareil.

Il existe un schéma — de Lendel — qui correspond aux valeurs moyennes trouvées chez les individus normaux. Dans ce schéma on trouve : « même valeur pour l'hypophyse antérieure = 5,6 et la surrénale = 5,2 ; même valeur, double « de la précédente pour la thyroïde = 10,1 et les gonades « = 10,6 ; valeur intermédiaire pour la parathyroïde et le « thymus = 7,4, chez l'individu normal en équilibre endocrinien, ou chez les endocriniens améliorés par le traitement, chez les endocriniens dont l'état est fixé et équilibré, « chez les sujets castrés qui ont retrouvé leur équilibre. »

Pour l'hypophyse, on trouve un dysfonctionnement dans les troubles de la croissance chez l'enfant, dans le syndrome adiposo-génital, dans certains troubles menstruels chez la

femme, dans l'obésité. De plus interférométrie permet encore de faire la discrimination entre les dysovaries d'origine pituitaire et celles plus fréquentes d'origine ovarienne. De cette discrimination dépend une orientation thérapeutique qui a son importance.

On peut donc dire que l'interférométrie correspond à des **dysfonctions glandulaires** et non à des **dysfonctions hormonales**.

Les résultats obtenus par le métabolisme basal gardent toute sa valeur dans les troubles à prédominance thyroïdienne. Au contraire l'étude interférométrique dépiste plus facilement les troubles dysendocriniens mixtes, pour lesquels le métabolisme de base ne fournit que la résultante calorique, dont la modification se montre parfois nulle ou d'interprétation très délicate.

Malheureusement, tous ces tests ne sont pas de grande valeur. La radiographie ne donne que rarement des indications car dans le dysfonctionnement de l'hypophysie ne déforme pas la selle turcique. Le métabolisme de base et l'interférométrie même — dans laquelle on avait mis tous les espoirs — ne donnent que des résultats très disparates. Reste encore le test de Claude et Baudoin qui est le plus utile, pour le dépistage de la dyshypophysie.

II. Diagnostic de l'hérédo-syphilis. Le diagnostic de l'hérédo-syphilis est facile quand on est en présence d'un sujet présentant des dystrophies multiples. De même, il faut se souvenir le rôle qui joue la syphilis, dans les syndrômes pituitaires. On commencera par un examen clinique minutieux du malade, en inspectant la peau, les muqueuses, les phanères des os, des dents, etc. signes souvent pathognomoniques. On tirera également un argument précieux de la réponse des réaction de Bordet-Wassermann, Hecht, Kahn, du benjoin colloïdal, qui seront rejetées en cas de résultats négatifs, seulement après réaction.

CHAPITRE V.

TRAITEMENT.

En ce qui concerne le traitement, nous nous voyons dans l'obligation, d'être très schématique, vu la diversité et les nombreux signes étudiés.

Cependant, nous donnerons les directives et montrerons la conduite à tenir, en général, de la thérapeutique de la dys-hypophysie chez l'hérédo-syphilitique.

Finalement, nous montrerons aussi, les accidents qui peuvent intervenir, au cours de ce traitement.

I. Il est une règle bien établie, qu'en présence d'un hérédo-syphilitique, le traitement anti-spécifique doit toujours être institué.

II. Chez un malade avec syndrome hypophysaire, il faut penser à la syphilis. L'hypophyse ne contre-indique pas le traitement spécifique. On emploie couramment le novarsenobenzol ou le cyanure de Hg., ou enfin le bismuth. Les médications associées, sont également très utilisées, par exemple: novar et bismuth, cyanure et iodures.

Mais les résultats du traitement syphilitique seul, ne sont pas toujours brillants. On associera alors l'opothérapie. Il y a dans le commerce, des nombreux produits. On les emploie généralement sous forme d'extraits et en injections souscutanées. Chaque ampoule injectable correspond à un certain nombre d'unités, mais qui diffèrent d'après les laboratoires ; en réalité, une ampoule correspond à 0,20 à 0 gr. 25 de glande totale, on a un quart ou un demi lobe, quand il s'agit de préparations d'un seul lobe.

On administre donc, en plus du traitement anti-syphilitique, de la poudre de glande totale ou du lobe antérieur ou postérieur, d'après les indications du syndrome en cause, à la dose de 0 gr. 20 à 0 gr. 60 chez l'adulte, par jour et en plusieurs prises, et de 0 gr. 05 à 0 gr. 10 chez l'enfant.

Les résultats, sont très souvent surprenants, car on a donné à l'organisme la glande dont il avait besoin.

III. INDICATIONS.

a) **Indications des produits du lobe antérieur :** infantilisme, dystrophies des adolescents, alopécie, acrocyanose, anémie, chlorose, aménorrhée, céphalée, asthénie, énurésie nocturne, cryptorchidie, syndrome adiposo-génital.

b) **Contre-indications** : acromégalie au début, gigantisme, diabète sucré.

a) **Indications des produits du lobe postérieur** : Diabète insipide, hypotension artérielle, hémoptisies, asthme, hémophilie.

b) **Contre-indications** : acromégalie, développement génital marqué, hypertension artérielle, hyperpéristaltisme, glycosurie, épilepsie, éclampsie.

Pour le diabète insipide, on peut encore administrer la poudre par prises nasales ; il faut, avant de le faire, examiner l'état de la muqueuse pituitaire, qu'elle doit être en bon état.

On peut associer encore la poudre d'hypophyse à celle de thyroïde, ou d'ovaire, ou de la surrénale. Dans nombre de cas on obtient des résultats encore meilleurs.

Quant à l'aménorrhée syphilitique, on a préconisé dernièrement le traitement par le sérum ou des urines de jument grvide, qui contiennent des grandes qauntités de prolan.

IV. **Accidents et incidents.** Au cours du traitement par l'hypophyse on peut voir des petits incidents qui sont d'ailleurs sans gravité : asthénie, bradycardie, bouffés de chaleur. C'est pour cela qu'il faut l'employer avec la plus grande prudence. Quant aux inconvénients, ils sont d'ordre purement matériels, car il faut continuer longtemps la cure, sous la menace de voir les effets disparaître, dès qu'on cesse le traitement.

CONCLUSIONS.

1° L'hypophyse, joue un rôle prépondérant dans l'organisme ; elle a sous sa dépendance les phénomènes de la croissance, le développement des glandes génitales et de tout le système endocrinien ; et cette notion a une grosse importance dans l'hérédo-syphilis ;

2° L'hypophyse, comme les autres glandes à sécrétion interne, peut être atteinte au cours de l'infection syphilitique et en particulier dans l'hérédo-syphilis, comme le montrent la bactériologie et l'anatomie pathologique ;

3° Ainsi lésée, l'hypophyse produit les grands syndrômes pituitaires, dont l'étiologie syphilitique est actuellement indiscutable et sur laquelle nous n'avons pas insisté. Cependant, il faut la rechercher cliniquement et biologiquement, afin de déceler l'origine spécifique du syndrome en cause. Aussi, nous n'avons montré et étudié que les petits signes de dyshypophysie chez l'hérédo-syphilitique ;

4° Ces signes, sont avant tout, d'ordre morphologique : L'acromégalie fruste ou localisée : gros pied ou grosse main ; déformation spéciale du crâne : rebords orbitaires, apophyses mastoïdes épaissies ; formes caractéristiques du nez : gros ou étroit ; des maxillaires : insuffisance de développement du maxillaire supérieur, d'où déformations dentaires : chevauchement des dents, micro- ou macrodontisme, etc..., et prognathions du maxillaire inférieur, troubles des articulations, d'où laxité ligamentaire exagérée.

5° De plus on rencontre chez l'hérédo-syphilitique, des troubles de la peau et de ses annexes : peau fine, onctueuse ou bien sèche sclérodermique ; alopecie, hypoprichose, acrocyanose. Des troubles de l'appareil rénal : olygurie ou polyurie, (sans parler du diabète insipide). De l'appareil respiratoire : végétations adénoïdes (chez le nourrisson avant le 3e mois), de la rhinite atrophique ou hypertrophique, des crises d'asthme. De l'appareil circulatoire : brady- ou tachycardie, hypo- ou hypertension artérielle. De l'appareil digestif : grosse langue, grosses lèvres, constipation, hyperpéristaltisme, en-

téroptose. Du système nerveux : céphalée, asthénie, énurésie nocturne. Des troubles psychiques. Certaines formes de polyglobulies, en plus de l'anémie et de la chlorose fréquentes dans l'hérédo-syphilis. Enfin des troubles de la nutrition : abaissement ou augmentation de la tolérance aux hydrates de carbone ; certaines tendances à l'obésité à localisation spéciale, ou au contraire, à la cachexie, — signes dus au dysfonctionnement de l'hypophyse dans l'hérédo-syphilis.

6° En conclusion, il est utile, d'associer au traitement anti-syphilitique — qu'il faut toujours instituer chez ces malades — l'opothérapie hypophysaire. En procédant ainsi, on obtient des résultats meilleurs, plus rapides et plus durables. Il est nécessaire, cependant, de le faire avec la plus grande prudence.

Vu: le Doyen de la Faculté
de Médecine
G. Roussy.

Vu: le Président de Thèse,
H. Gougerot.

Vu et permis d'imprimer :
le Recteur de l'académie de Paris,
Charléty.

BIBLIOGRAPHIE.

- ARON MAX. — Physiologie de l'hypophyse, Strasbourg Médical 1932.
- BABONNEIX & LHERMITTE. — Le diabète insipide d'origine Hérédo-Syphilitique. Ann. de Med. 1925.
- BABONNEIX & PAISEAU. — Acromégalie infantile ; Gaz. des Hop. 1910.
- BABONNEIX, HUTINEL & AZERAD. — Neuro-Syphilis ; diabète insipide. Soc. méd. Hop. 1924.
- BABONNEIX L. — Hérédo-Syphilis et Système nerveux ; Masson.
- BARTHELEMY R. — Hérédo-syphilis des glandes endocrines ; Thèse, Paris 1919.
- BENGSTON. B. N. — Pituitary Thérapy of alopecia. J. A. M. A. 1931.
- BLUM PAUL. — Hypophyse dans l'Hérédo-syphilis, conférence inédite, 1935.
- BORY. — La glande pigmentaire de la peau ; Prog. Méd. 1926.
- BROUGHER. — Pituitary cachexia ; Endocrinology, 1933.
- CAMUS & ROUSSY. — Les fonctions attribuées à l'hypophyse jour. de Phys, 1922.
- — — Les syndromes hypophysaires ; Rev. Neur. 1922.

- CANTILLO E. — L'alopécie habituelle de l'homme adulte. Presse Méd. 1934.
- CHAUVET STEPHEN. — Infantilisme hypophysaire ; Thèse, Paris 1914.
- COLLIN REMY. — L'hypophyse ; Masson.
- COLLIN & DROUET. — Le lobe antérieur de la gl. pituitaire et la réaction des mélanophores. C. R. Soc. Biol. 1932.
- COLLIN REMY. — Existe-t-il des preuves expérimentales de la neurocrinie hypophysaire ? Ann. de Méd. 1932.
- DRAGANESCO. — Myopathie hérédo-syphilitique ; Rev. neur. 1929.
- DUPERIE. — Contributions à l'étude histologique et micro-biologique de l'hypophyse des nourrissons hérédo-syphilitiques ; gazette hebdom. des sciences méd. de Bordeaux, 1931.
- ETIENNE (Prof.). — Essai de classification des syndromes hypo-tubériens ; Rev. Fr. d'Endocrinol., 1929.
- FROMENT. — Les syndromes hypophysaires cliniques et thérapeutiques ; Rev. neur. 1922.
- GAUCHER, GOUGEROT. — Hérédo-syphilis ; Nanisme.; Soc. Fr. de Dermat. 1912.
- GAUCHER, GOUGEROT & BLUM. — Les Naevi chez l'hérédo-syphilitique ; Ann. des mal. vener. 1919.
- GANDY. — Infantilisme réversif de l'adulte ; Bul. soc. méd. Hop., 1906.
- GIRARD L. — L'interférométrie ; Bul. méd. 1935.
- GUILLAUMIN. — Examen du sang par l'interférométrie ; Presse Méd., 1931.
- GOUGEROT. — La Syphilis en clientèle.
- GOUGEROT. — Ichtyose de Hérédo-syphilis ; Arch. Derm. Syph. de St-Louis, 1931.
- GUIDO-IZAR. — Sclérodermie ; la riforma medica, 1920.
- HUTINEL V. — Le terrain hérédo-syphilitique ; Masson, 1927.
- ... Les dystrophies hérédo-syphilitiques ; Arch. Méd. Inf. 1918 et 1919.
- JANET H. — Endocrinologie ; Un traité de Méd. Inf. Nobécourt et Babonneix. 1933.
- JANSION. — Enurésie et hérédo-syphilis ; Bull. soc. fr. Dermat. 1932.
- KOHN I. — Anterior pituitary substance in commin Baldue-sis ; Virginia M. 1932.
- LABBE M. ESCALIER & GILBERT-DREYFUS. — Acromégalie et Diabète ; Ann. de Méd. 1931.
- LAIGNEL-LAVASTINE & KATCHOURA. — Acrocyanose par insuf. plurigl. Soc. Méd. Hôp. 1933.
- LAROCHE GUY. — Opothérapie endocrinienne ; Masson 1933.
- LAROCHE & GRIGAUT. — Valeur clinique de l'interférométrie ; Bull. Méd. 1935.
- LEOPOLD-LEVI. — L'Instabilité hypophysaire.

- LERREBOULET & PICHON. — Dystrophie infantile et méningite basilaire hérédo-syph., Soc. de Féd. 1922.
- CATHALA & MOUZON. — Infantilisme par tumeur du 3^e ventricule ; Rev. neur. 1920.
- LERI & BARTHELEMY. — Hérédo-syphilis et glandes endocrines ; rapp. au congr. Syph. 1926.
- MAY & LA ANI. — L'acrocyanose essentielle ; 1932. Presse Méd.
- NATHAN. — Les idées actuelles sur l'énurésie ; Presse Méd. 1928.
- NICOLAS & GATE. — Hypophyse et glandes endocrines ; rapp. congrès Syph. 1926.
- PARHON & LAVRENENCO. — Microcéphalie, acromicrie ; rev. fr. d'Endocr. 1929.
- PINARD MARCEL. — Valeurs diag. et pronostiques de l'énurésie ; soc. Méd. des Hôp. 1932.
- RATHERY & MOLLARET. — L'hypophyse en 1930 ; Paris Méd., 1930.
- RECAMIER. — Tr. endocriniens d'origine Hérédo-syphilis chez la femme ; Ann. mal. Vénér. 1926.
- RIVOIRE. — Les corrélations hyp.-endocriniennes ; Presse Méd. 1934.
- Les recherches recentes sur l'hypophyse ; Ann de théér. biol. 1935.
- ROUSSY G. — Sur l'acrocyanoses ; congrès de Méd. fr. Presse Méd. 1932.
- ROUSSY & GOURNAY. — Hypophyse et région Infundibulo-tuberienne ; In traité de Phys. Roger et Binet.
- SCHAEFER. — The endocrin organs ; t. II. 1927.
- SCHULMANN. — La syphilis des glandes endocrines ; Paris Méd. 1920.
- SEZARY. — Pathologie de la gl. hypophysaire ; In. nouveau traité de Médecine.
- SKUBISZEWSKI. — Syphilis hypophysaire ; Rev. neur. 1924.
- SPILLMANN (prof.). — Dysfonctionnement endocrinienne ; Arch. Dermat. de St.-Louis 1931.
- TOURRAINE & GOLE. — Hypophyse et syphilis ; Bull. fr. de de Dermat. 1934.
- TOUKADA. — Ueber auffalenden Heilerfolg ; Japan, Journal Dermat, 1933.
- VERIN R. — Pathologie et Thérap. hypophysaire ; Thèse Paris, 1930.
- WATRIN. — Hérédo-syph. et glandes endocrines ; Rev. Méd. de l'Est, 1931.
- VILLARET M. — Les acrocyanose ; Prog. Méd. 1930.
- VILLARET M. — Les acrocyanose ; Presse Méd. 1932.
- ZONDEK. — Die Hormone des Ovariums und des Hypophysenvorlappens ; Springer, Berlin, 1931.

